



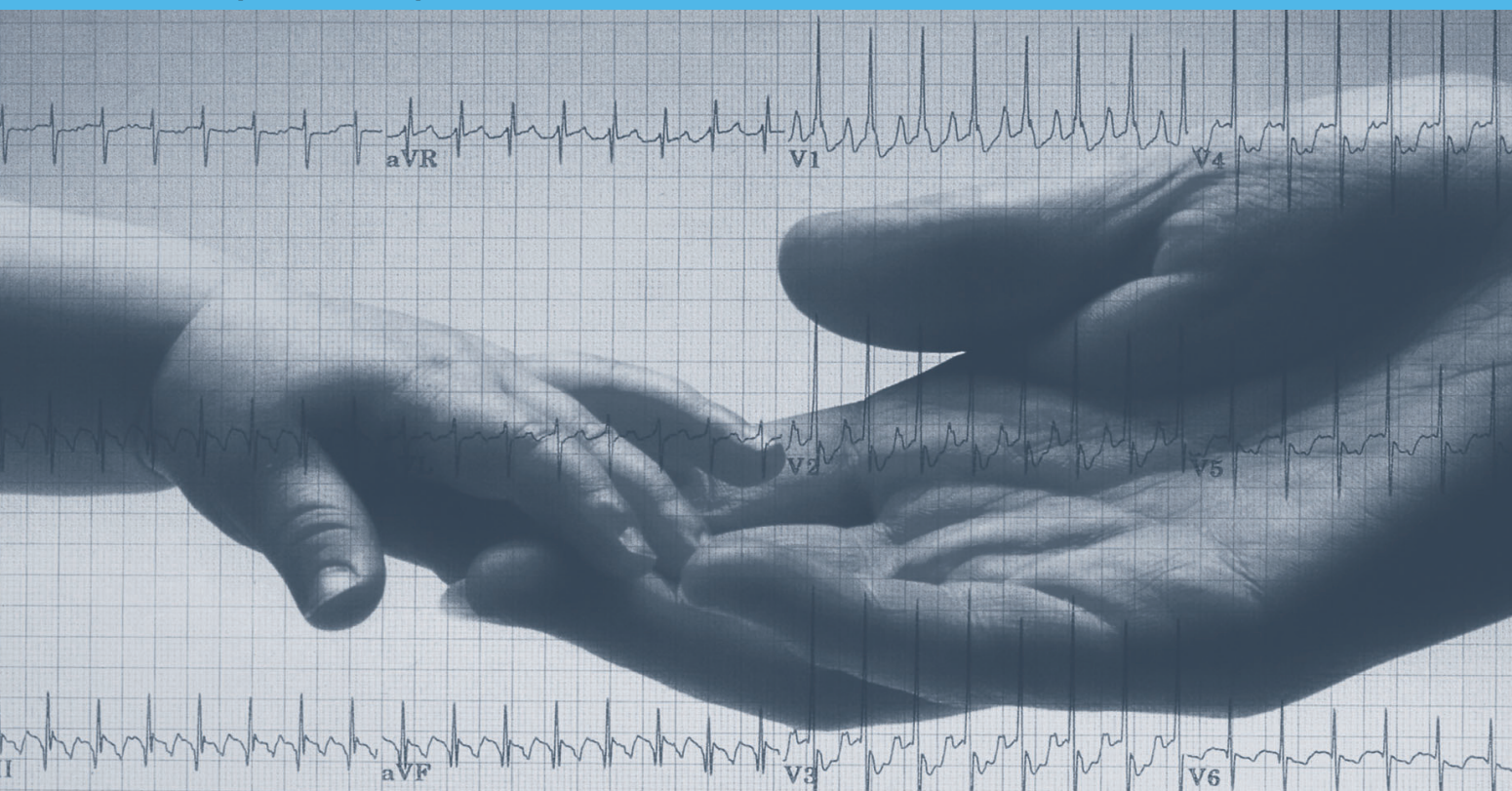
ISSN 1682-5527 (Print)
ISSN 1682-5535 (Online)

Научно-практический журнал Союза педиатров России
Academic Journal of the Union of Pediatricians of Russia

Вопросы современной педиатрии

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)

2022 / том 21 / № 3



Online версия журнала
www.vsp.spr-journal.ru

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ



Союз
педиатров
России

Научно-практический журнал Союза педиатров России

Издается с 2002 г. Выходит один раз в два месяца

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Учредитель

Общероссийская общественная
организация «Союз педиатров России»

Главный редактор

Баранов А.А., д.м.н., проф.,
академик РАН (Москва, Россия)

Заместители главного редактора

Ван Ден Анкер Д., проф.

(Базель, Швейцария);

Намазова-Баранова Л.С., д.м.н.,

проф., академик РАН (Москва, Россия)

Научный редактор

Сайгитов Р.Т., д.м.н.

Ответственный секретарь

Ламасова А.Д., vsp@spr-journal.ru

Выпускающий редактор

Суходачева Е.Л.,

redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иваничкина Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (916) 650-03-48

Адрес редакции

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81,

корп. 1, этаж 2, помещение № XLIX,

офис 2–8

Телефон (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42

E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в базе данных Scopus

Редколлегия

Альбицкий В.Ю. (Москва), д.м.н., проф.

Бакулев А.Л. (Саратов), д.м.н., проф.

Балыкова Л.А. (Саранск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Беляева И.А. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Ваганов Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

Вашакмадзе Н.Д. (Москва), д.м.н., проф.

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Москва), д.м.н., проф.

Захарова Е.Ю. (Москва), д.м.н.

Зельман В.Л. (Лос-Анджелес, США),
проф., иностранный член РАН

Иванов Д.О. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Катаргина Л.А. (Москва), д.м.н., проф.

Клочкова О.А. (Москва), к.м.н.

Ковтун О.П. (Екатеринбург), д.м.н., проф.,
академ. РАН

Козлов Р.С. (Смоленск), д.м.н., проф.,
чл.-корр. РАН

Корсунский А.А. (Москва), д.м.н., проф.

Круглова Л.С. (Москва), д.м.н., проф.

Куличенко Т.В. (Москва), д.м.н., проф. РАН

Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф., академ. РАН

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания),
проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., доцент

Нисевич Л.Л. (Москва), д.м.н., проф.

Новик Г.А. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.

Петеркова В.А. (Москва), д.м.н., проф.
академ. РАН

Петтозлло-Мантовани М. (Фоджия,
Италия), проф.

Печуров Д.В. (Самара), д.м.н., проф.

Полунина Н.В. (Москва), д.м.н., проф.,
академ. РАН

Поляков В.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
академ. РАН

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Румянцев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.,
академ. РАН

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

Федорова О.С. (Томск), д.м.н.

Хавкин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

Харит С.М. (Санкт-Петербург), д.м.н.,
проф.

Чумакова О.В. (Москва), д.м.н., проф.

Шен К. (Пекин, Китай), проф.,
иностранн. член РАН

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

Янг Я. (Пекин, Китай), проф., иностранн.
член РАН

Издатель

Издательство «ПедиатрЪ»

117335, г. Москва, ул. Вавилова,

д. 81, корп. 1, этаж 2,

помещение № XLIX, офис 2–8.

www.spr-journal.ru

Телефон: (499) 132-02-07,

(916) 650-07-42



Печатное периодическое издание «Вопросы современной педиатрии» зарегистрировано Министерством Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и массовых коммуникаций 22 октября 2001 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № 77-9996), перерегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия СМИ 15 декабря 2005 г. (Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-22768). Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Воспроизведение или использование другим способом любой части

издания без согласия редакции является незаконным и влечет ответственность, установленную действующим законодательством РФ. Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс» 115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7 (499) 130-60-19, www.opk.bz. Знаком информационной продукции не маркируется. Дата выхода в свет 30.06.2022. Тираж 7000 экземпляров. Подписной индекс в каталоге ООО «Урал-Пресс Округ» — 12918. Свободная цена.

ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2022 / ТОМ 21 / № 3

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 173** J.P. Vandenbroucke, E. von Elm, D.G. Altman, P.C. Gotzsche, C.D. Mulrow, S.J. Pocock, C. Poole, J.J. Schlesselman, M. Egger for the STROBE Initiative
ПОВЫШЕНИЕ КАЧЕСТВА ОТЧЕТОВ О НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ (STROBE): РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ
- 209** J.F. Cohen, D.A. Korevaar, D.G. Altman, D.E. Bruns, C.A. Gatsonis, L. Hooft, L. Irwig, D. Levine, J.B. Reitsma, H.C.W. de Vet, P.M.M. Bossuyt
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СОСТАВЛЕНИЮ ОТЧЕТОВ О ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (STARD 2015): РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

ИЗ ИСТОРИИ ПЕДИАТРИИ

- 229** Р.С. Серебряный, Д.В. Камельских, О.В. Яремчук
СОЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНИХ В ПЕРВЫЙ ПЕРИОД ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЫ

СОЦИАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЯ

- 234** А.Я. Басова, М.А. Бебчук, Н.В. Устинова, Л.С. Намазова-Баранова, К.Е. Эфендиева, Е.А. Вишнева
КОМПЕТЕНТНОСТЬ ВРАЧЕЙ-ПЕДИАТРОВ В ВОПРОСАХ ПРОФИЛАКТИКИ, ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИСКА ИЛИ ВЫЯВЛЕНИЯ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ У ДЕТЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ОПРОСНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

- 242** О.В. Кочетова, З.А. Шангареева, Т.В. Викторова, Г.Ф. Корытина, В.В. Викторов
АССОЦИАЦИЯ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647* И *NPY rs16147* С ОЖИРЕНИЕМ И ПИЩЕВЫМ ПОВЕДЕНИЕМ ПОДРОСТКОВ: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 253** Н.В. Бучинская, А.Ж. Ахенбекова, А.А. Бугыбай, М.М. Костик
ПРОГЕРИЯ (СИНДРОМ ХАТЧИНСОНА – ГИЛФОРДА): ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ
- 265** М.И. Каледа, И.П. Никишина, Т.Н. Пачкория
ОПЫТ ДОЛГОСРОЧНОГО (9 ЛЕТ) ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА У ПАЦИЕНТКИ С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ С СИСТЕМНЫМ НАЧАЛОМ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW)



The Union of Pediatricians of Russia Scientific Practical Journal

Published since 2002. Issued once in two months

ISSN 1682-5527 (print); ISSN 1682-5535 (Online)

www.vsp.spr-journal.ru

Founder

The Union of Pediatricians of Russia

Editor-in-chief

Baranov A.A., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

Deputy editors-in-chief

Namazova-Baranova L.S., PhD, professor, academician of RAS (Moscow, Russian Federation);
Van Den Anker D., MD, PhD, prof. (Basel, Switzerland)

Research editor

Saygıtoğlu R.T., MD, PhD

Editorial secretary

Lamasova A.D.,
vsp@spr-journal.ru

Publishing editor

Sukhacheva E.L.,
redactorspr@spr-journal.ru

Advertising department

Ivanichkina N.Yu., rek@spr-journal.ru
Phone: (916) 129-35-36
Senyukhina A.B., rek1@spr-journal.ru
Phone: (916) 650-03-48

Correspondence address

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
Phone: (499) 132-02-07,
(916) 650-07-42
E-mail: redactorspr@spr-journal.ru

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications of the Supreme Examination Board (VAK), which are to publish the results of doctorate theses. The journal is indexed in Scopus.

Editorial board

Albitsky V.Yu. (Moscow), PhD, prof.

Bakulev A.L. (Saratov), PhD, prof.

Balykova L.A. (Saransk), PhD, prof.,
corresponding member of RAS

Belyaeva I.A. (Moscow), PhD, RAS prof.

Chumakova O.V. (Moscow), PhD, prof.

Deev I.A. (Moscow), PhD, prof.

Eygenmann F. (Zurich, Switzerland), MD,
PhD, prof.

Fedorova O.S. (Tomsk), PhD

Ivanov D.O. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Katargina L.A. (Moscow), PhD, prof.

Kharit S.M. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Khavkin A.I. (Moscow), PhD, prof.

Klochko O.A. (Moscow), MD, PhD

Korsunskiy A.A. (Moscow), PhD, prof.

Kovtun O.P. (Ekaterinburg), PhD, prof.,
academician of RAS

Kozlov R.S. (Smolensk), PhD, prof.,
academician of RAS

Kruglova L.S. (Moscow), PhD, professor

Kulichenko T.V. (Moscow), PhD, RAS prof.

Lobzin Yu.V. (Saint Petersburg), PhD, prof.,
academician of RAS

McIntosh D. (London, United Kingdom), MD,
PhD, prof.

Murashkin N.N. (Moscow), PhD, assistant
professor

Nisevich L.L. (Moscow), PhD, prof.

Novik G.A. (Saint Petersburg), PhD, prof.

Peterkova V.A. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Pettoello-Mantovani M. (Foggia, Italy), MD,
PhD, prof.

Pechkurov D.V. (Samara), PhD, prof.

Polunina N.V. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Polyakov V.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Rakhmanina N. (Washington, USA), MD,
PhD, prof.

Roshal' L.M. (Moscow), PhD, prof.

Rumyantsev A.G. (Moscow), PhD, prof.,
academician of RAS

Shen K. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Surkov A.N. (Moscow), PhD

Talalaev A.G. (Moscow), PhD, prof.

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

Vaganov N.N. (Moscow), PhD, prof.

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
professor

Vishneva E.A. (Moscow), PhD

Volgina S.Ya. (Kazan'), PhD, prof.

Yakovleva T.V. (Moscow), PhD, prof.

Yang Y. (Beijing, China), MD, PhD, prof.,
foreign member of RAS

Zakharova E.Yu. (Moscow), PhD

Zel'man V.L. (Los Angeles, USA), prof.,
foreign member of RAS

Publisher

«Paediatrician» Publishers LLC
Office 2–8, Unit № XLIX, 81–1
Vavilova Street, 2nd floor, 117335,
Moscow, Russian Federation
www.spr-journal.ru
Phone: (499) 132-02-07, (916) 650-07-42



Mass media registration certificate dated July 25, 2003.
Series ПИ № 77-159878 Federal service for surveillance over non-violation of the legislation in the sphere of mass communications and protection of cultural heritage.

Editorial office takes no responsibility for the contents of advertising material.

No part of this issue may be reproduced without permission from the publisher.

While reprinting publications one must make reference to the journal «Current pediatrics». Printed at LLC United Printing Complex 7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, www.opk.bz. Signed for printing 30/06/2022. Edition 7000 copies. Subscription indices are in catalogue Ural-Press Okrug — 12918. Free price.

CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2022 / V. 21 / N° 3

CONTENT

EDITORIAL

- 173** Jan P. Vandenbroucke, Erik von Elm, Douglas G. Altman, Peter C. Gotzsche, Cynthia D. Mulrow, Stuart J. Pocock, Charles Poole, James J. Schlesselman, Matthias Egger for the STROBE Initiative
STRENGTHENING THE REPORTING OF OBSERVATIONAL STUDIES IN EPIDEMIOLOGY (STROBE): EXPLANATION AND ELABORATION. TRANSLATION TO RUSSIAN
- 209** Jérémie F. Cohen, Daniël A. Korevaar, Douglas G. Altman, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Lotty Hooft, Les Irwig, Deborah Levine, Johannes B. Reitsma, Henrica C.W. de Vet, Patrick M.M. Bossuyt
STARD 2015 GUIDELINES FOR REPORTING DIAGNOSTIC ACCURACY STUDIES: EXPLANATION AND ELABORATION. TRANSLATION TO RUSSIAN

HISTORY OF PEDIATRICS

- 229** Roman S. Serebryaniy, Denis V. Kamelskikh, Oksana V. Yaremchuk
SOCIAL SUPPORT FOR MINORS IN THE FIRST PERIOD OF GREAT PATRIOTIC WAR

SOCIAL PEDIATRICS AND HEALTH CARE

- 234** Anna Y. Basova, Marina A. Bebachuk, Natalia V. Ustinova, Leyla S. Namazova-Baranova, Kamilla E. Efendiyeva, Elena A. Vishneva
PEDIATRICIANS' COMPETENCE IN PREVENTION, RISK DETERMINATION OR DETECTION OF SUICIDAL BEHAVIOR IN CHILDREN: CROSS SECTIONAL SURVEY STUDY

ORIGINAL ARTICLE

- 242** Olga V. Kochetova, Ziliya A. Shangareeva, Tatyana V. Viktorova, Gulnaz F. Korytina, Vitaliy V. Viktorov
CORRELATIONS OF GENE VARIANTS *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647*, AND *NPY rs16147* WITH OBESITY AND ADOLESCENT EATING BEHAVIOR: CASE-CONTROL STUDY

CLINICAL OBSERVATION

- 253** Natalia V. Buchinskaya, Aida Zh. Akhenbekova, Aliya A. Bugybay, Mikhail M. Kostik
PROGERIA (HUTCHINSON-GILFORD SYNDROME): LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASE
- 265** Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Tamara N. Pachkoria
EXPERIENCE OF LONG-TERM (9 YEARS) ADMINISTRATION OF TOCILIZUMAB IN FEMALE PATIENT WITH SYSTEMIC ONSET JUVENILE ARTHRITIS: CASE STUDY

J.P. Vandenbroucke¹, E. von Elm^{2, 3}, D.G. Altman⁴, P.C. Gøtzsche⁵, C.D. Mulrow⁶, S.J. Pocock⁷, C. Poole⁸, J.J. Schlesselman^{9, 10}, M. Egger^{2, 11} for the STROBE Initiative

¹ Leiden University Medical Center, Лейден, Нидерланды

² University of Bern, Берн, Швейцария

³ University Medical Centre, Фрайбург, Германия

⁴ Cancer Research UK/NHS Centre for Statistics in Medicine, Оксфорд, Великобритания

⁵ Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Копенгаген, Дания

⁶ University of Texas Health Science Center, Сан-Антонио, США

⁷ London School of Hygiene and Tropical Medicine, Лондон, Великобритания

⁸ University of North Carolina School of Public Health, Чапел-Хилл, США

⁹ University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Питтсбург, США

¹⁰ University of Pittsburgh Cancer Institute, Питтсбург, США

¹¹ Department of Social Medicine, University of Bristol, Бристоль, Великобритания

Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии (STROBE): разъяснения и уточнения

Контактная информация:

Matthias Egger, Институт социальной и профилактической медицины (ISPM) Бернского университета, кафедра социальной медицины
Бристольского университета, e-mail: strobe@ispm.unibe.ch

Статья поступила: 25.05.2022, принята к печати: 14.06.2022

Большинство медицинских исследований являются наблюдательными (observational). Сообщения о таких исследованиях часто невысокого качества, что затрудняет оценку сильных и слабых сторон работы, а также обобщаемости (generalisability) ее результатов. Принимая во внимание эмпирические свидетельства и теоретические соображения, группа методологов, исследователей и научных редакторов разработала рекомендации «Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии (STROBE): разъяснения и уточнения». Рекомендации STROBE содержат 22 пункта, связанных с оформлением следующих разделов научных статей: название, аннотация, введение, методы, результаты и их обсуждение, при этом 18 пунктов являются общими для когортных исследований (cohort studies), исследований «случай-контроль» (case-control studies) и одномоментных исследований (cross-sectional studies); 4 пункта специфичны для каждого из указанных дизайнов исследований (study designs). STROBE — руководство для авторов, необходимое для повышения качества отчетов о наблюдательных исследованиях, облегчающее критическую оценку исследования и его интерпретацию рецензентами, редакторами журналов и читателями. Цель этой разъясняющей и уточняющей статьи — способствовать более широкому применению, пониманию и распространению стандартов STROBE. В ней даются разъяснение смысла и обоснование применения каждого пункта руководства (checklist). По каждому пункту приводятся один или несколько опубликованных примеров правильного представления исследований и, при возможности, библиографические ссылки на подходящие эмпирические исследования и методологическую литературу. Представлены примеры потоковых диаграмм (flow diagrams) для описания последовательности исследования. Рекомендации STROBE, настоящая статья и соответствующий веб-сайт (<http://www.strobe-statement.org/>) должны стать полезным источником для повышения качества отчетов о результатах наблюдательных исследований.

Настоящая статья является переводом оригинальной публикации под редакцией д.м.н. Р.Т. Сайгитова. Перевод впервые опубликован в Digital Diagnostics. doi: 10.17816/DD70821. Публикуется с незначительными изменениями, связанными с литературным редактированием текста перевода.

Ключевые слова: STROBE, наблюдательные исследования, когортные исследования, одномоментные исследования, случай-контроль, дизайн исследования

Для цитирования (перевод): Jan P. Vandenbroucke, Erik von Elm, Douglas G. Altman, Peter C. Gøtzsche, Cynthia D. Mulrow, Stuart J. Pocock, Charles Poole, James J. Schlesselman, Matthias Egger. Повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии (STROBE): разъяснения и уточнения. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(3):173–208. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2426>

Для цитирования (оригинальная статья): Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. (2007) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine* 4(10): e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДИ — доверительный интервал

ИОР — избыточный относительный риск (вследствие взаимодействия)

ОР — относительный риск

STROBE — повышение качества отчетов о наблюдательных исследованиях в эпидемиологии

ВВЕДЕНИЕ

Осмысленная практика оказания медицинской помощи требует знания этиологии и патогенеза, диагностики, прогнозирования и терапии заболеваний. Рандомизированные испытания дают ценные сведения о методах лечения и иных вмешательствах. Однако существенная часть клинических данных, а также информация в области общественного здравоохранения основываются на наблюдательных исследованиях [1]. Примерно 9 из 10 научных работ, опубликованных в медицинских журналах, описывают наблюдательные исследования [2, 3].

Рекомендации STROBE

Отчеты о наблюдательных исследованиях часто бывают недостаточно подробными и четкими, что не позволяет оценить сильные и слабые стороны работы [4, 5]. Для повышения качества таких отчетов мы разработали правила оформления разделов статей — названия, аннотации, введения, методов, результатов и их обсуждения (табл. 1). Эти правила опубликованы в нескольких журналах [6]. Наша цель — обеспечить четкое представление того, что было запланировано, сделано и обнаружено в результате наблюдательных исследований. Мы обращаем внимание на то, что наши рекомендации не являются обязательными предписаниями для организации или

проведения исследований, выбора методологии или единого формата представления результатов.

STROBE дает общие рекомендации к оформлению отчетов об описательных наблюдательных исследованиях, а также тех исследованиях, в ходе которых изучается связь между воздействием (*exposures*) и исходами (*outcomes*) здоровья. Рекомендации STROBE относятся к трем основным типам наблюдательных исследований: когортным, «случай-контроль» и одномоментным. Авторы используют различную терминологию для описания таких исследований. Например, термины «проспективное исследование» и «продольное исследование» выступают в качестве синонимов «когортного исследования», а «исследование распространенности» — как синоним «одномоментного исследования». Мы выбрали данную терминологию, поскольку она широко используется, но часто некорректно [7] или неточно [8]. Во вставке 1 представлены отличительные признаки трех дизайнов исследования.

Сфера наблюдательных исследований

Наблюдательные исследования служат широкому спектру целей: от сообщения о полученных впервые данных в отношении потенциальной причины заболевания до проверки значимости связей (*associations*), о которых сообщалось ранее. Идеи для исследований могут возникать

Jan P. Vandenbroucke¹, Erik von Elm^{2, 3}, Douglas G. Altman⁴, Peter C. Gøtzsche⁵, Cynthia D. Mulrow⁶, Stuart J. Pocock⁷, Charles Poole⁸, James J. Schlesselman^{9, 10}, Matthias Egger^{2, 11} for the STROBE Initiative

¹ Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

² Institute of Social & Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland

³ Department of Medical Biometry and Medical Informatics, University Medical Centre, Freiburg, Germany

⁴ Cancer Research UK/NHS Centre for Statistics in Medicine, Oxford, United Kingdom

⁵ Nordic Cochrane Centre, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

⁶ University of Texas Health Science Center, San Antonio, United States of America

⁷ Medical Statistics Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom

⁸ Department of Epidemiology, University of North Carolina School of Public Health, Chapel Hill, United States of America

⁹ University of Pittsburgh Graduate School of Public Health, Pittsburgh, United States of America

¹⁰ University of Pittsburgh Cancer Institute, Pittsburgh, United States of America

¹¹ Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, United Kingdom

Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. Translation to Russian

Much medical research is observational. The reporting of observational studies is often of insufficient quality. Poor reporting hampers the assessment of the strengths and weaknesses of a study and the generalisability of its results. Taking into account empirical evidence and theoretical considerations, a group of methodologists, researchers, and editors developed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) recommendations to improve the quality of reporting of observational studies. The STROBE Statement consists of a checklist of 22 items, which relate to the title, abstract, introduction, methods, results and discussion sections of articles. Eighteen items are common to cohort studies, case-control studies and cross-sectional studies and four are specific to each of the three study designs. The STROBE Statement provides guidance to authors about how to improve the reporting of observational studies and facilitates critical appraisal and interpretation of studies by reviewers, journal editors and readers. This explanatory and elaboration document is intended to enhance the use, understanding, and dissemination of the STROBE Statement. The meaning and rationale for each checklist item are presented. For each item, one or several published examples and, where possible, references to relevant empirical studies and methodological literature are provided. Examples of useful flow diagrams are also included. The STROBE Statement, this document, and the associated Web site (<http://www.strobe-statement.org/>) should be helpful resources to improve reporting of observational research.

Present article is Russian-language translation of the original manuscript edited by Doctor of Medicine R.T. Saygıtoğlu. Present translation was first published in Digital Diagnostics. doi: 10.17816/DD70821. It is published with minor changes related to the literary editing of the translation itself.

Keywords: STROBE, observational studies, cohort studies, case-control studies, cross-sectional studies, study design

For citation (translation): Jan P. Vandenbroucke, Erik von Elm, Douglas G. Altman, Peter C. Gøtzsche, Cynthia D. Mulrow, Stuart J. Pocock, Charles Poole, James J. Schlesselman, Matthias Egger. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. Translation to Russian. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(3):173–208. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2426>

For citation (original article): Vandenbroucke JP, von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, et al. (2007) Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *PLOS Medicine* 4(10): e297. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297>

в результате клинических наблюдений или из описания биологических явлений. Неформальное видение определенных данных может также способствовать возникновению идей, ведущих к дальнейшим исследованиям. Подобно врачу-клиницисту, который осмотрел тысячи пациентов и отмечает одного, чем-то привлечшего к себе его внимание, исследователь также может заметить нечто особенное в данных. И хотя изучение одних и тех же данных с разных точек зрения может быть невозможным или нежелательным [9], для подтверждения или опровержения первоначальных наблюдений часто возникает необходимость в проведении дальнейших исследований [10]. Существующие данные могут использоваться для изучения новых предположений о потенциальных причинных факторах и вместе с тем могут быть достаточными для их опровержения или подтверждения. В некоторых случаях исследования проводятся именно с целью преодоления потенциальных проблем, связанных с предыдущими сообщениями. Главная задача таких исследований — сбор новых данных, а не анализ уже существующих. Это приводит к появлению различных точек зрения, например о преимуществах рассмотрения подгрупп или о важности заранее определенного размера выборки (*sample size*). Инициатива STROBE направлена на достижение согласованного описания наблюдательных исследований с разнообразными целями — от научных открытий до опровержения или подтверждения ранее полученных результатов. Для отдельных случаев приводятся конкретные рекомендации.

Как использовать эту статью

Эта статья связана с краткой версией рекомендаций STROBE, представленных в форме перечня и опубликованных ранее [6], и является неотъемлемой частью стандарта STROBE. Наша задача — объяснить, как правильно представлять результаты исследования, а не как его проводить. Мы прилагаем подробные пояснения к каждому пункту перечня. Пояснению предшествует пример того, что мы считаем правильно оформленным сообщением. Это не означает, что исследование, из которого был взят данный пример, было качественно представлено или выполнено. Это также не означает, что его результаты были надежными (*reliable*) и позже подтверждены другими исследователями. Это всего лишь означает, что данный конкретный фрагмент текста статьи был корректно представлен в этом исследовании. Предложенные нами пояснения и примеры мы сопроводили вставками (1–8) с дополнительной справочной информацией о некоторых теоретических моментах или технических деталях. Для более полного их понимания может потребоваться изучение учебников или методологических источников, которые нами цитируются.

Рекомендации STROBE не ориентированы на специфические исследования, такие как изучение генетических связей, моделирование инфекционных заболеваний, описание случая или серии случаев [11, 12]. Но поскольку многие ключевые пункты перечня STROBE применимы к подобным дизайнам, наши рекомендации могут оказаться уместными и полезными для тех авторов, которые представляют результаты таких исследований. Для авторов работ, посвященных изучению методов диагностики, онкомаркеров и генетических связей, могут быть полезны рекомендации STARD [13], REMARK [14] и STREGA [15].

Вставка 1. Основные дизайны исследований, охватываемые рекомендациями STROBE

Когортное исследование, исследование «случай-контроль» и одномоментное исследование представляют собой

различные подходы к изучению возникновения событий, связанных со здоровьем, в данной популяции и период времени. Эти исследования могут охватывать такие события, как возникновение болезни или наступление ремиссии, инвалидность или осложнения, смерть или выживаемость (*survival*), а также появление факторов риска.

В **когортных исследованиях** исследователи наблюдают за людьми в течение времени. Они получают данные об участниках исследования и воздействии на них изучаемых факторов на момент включения в исследование и через какое-то время оценивают результаты воздействия (исходы). Авторы обычно противопоставляют участников, которые подверглись и не подвергались воздействию, или группы людей с различными категориями воздействия. Они также могут оценивать несколько различных исходов, а кроме того, изучать переменные воздействия и исхода в разные моменты времени в ходе наблюдения. Закрытые когорты (например, возрастные) включают определенное количество участников, после чего за ними ведется наблюдение, часто на протяжении установленных промежутков времени, до фиксированной даты окончания исследования. В открытых когортах (*open cohorts*) выборка исследования (*study population*) динамична: участники исследования (например, жители города) попадают в нее и выбывают из нее в разные моменты времени. Открытая когорта может меняться в результате смертей, рождения или миграции участников исследования, но состав когорты с учетом возраста и пола может оставаться примерно одинаковым, особенно на протяжении короткого периода времени. В закрытых когортах (*closed cohorts*) могут оцениваться кумулятивная инцидентность (*cumulative incidences*) (риски) и относительная инцидентность (*incidence rates*); при сравнении групп, подвергшихся и не подвергавшихся воздействию, на основании упомянутых показателей определяется отношение рисков (*risk ratio*) или отношение частот (*rate ratio*). В открытых когортах оцениваются относительная инцидентность (*incidence rates*) и отношение относительных инцидентностей (*incidence rate ratios*).

В исследованиях «случай-контроль» авторы сравнивают эффекты воздействия между участниками с определенным исходом заболевания («случаи») и участниками без такого исхода («контроли»). Авторы стремятся отбирать «случаи» и «контроли», которые репрезентативны когорте, из которой их набирают, или происходили из поперечного «среза» популяции. Такую популяцию можно определить географически, но в более широком смысле это территория, обслуживаемая медицинскими учреждениями. Выборка «случаев» может составлять все или большую часть имеющихся «случаев», в то время как выборка «контролей» обычно составляет лишь небольшую часть лиц, не имеющих соответствующего исхода. «Контроли» представляют когорту или популяцию, в которой могут появляться «случаи». Исследователи рассчитывают отношение шансов воздействия предполагаемых причин заболевания между «случаями» и «контролями» (см. вставку 7). В зависимости от стратегии формирования групп «случаев» и «контролей», а также от особенностей изучаемой популяции отношение шансов (*odds ratio*) в исследованиях «случай-контроль» интерпретируется как отношение рисков, отношение частот (*rate ratio*) или отношение шансов для распространенности (*prevalence*) [16, 17]. Большинство опубликованных исследований «случай-контроль» представляют собой открытые когорты и, таким образом, позволяют получать прямые оценки отношения частот.

В **одномоментных исследованиях** исследователи изучают всех участников выборки в один момент времени, часто для того, чтобы выявить распространенность

воздействия, факторов риска или болезни. Некоторые одномоментные исследования являются аналитическими и нацелены на количественную оценку потенциальных причинно-следственных связей между воздействием и заболеванием. Такие исследования можно анализировать как когортное исследование, сравнивая показатели распространенности заболевания между группами воздействия, или как исследование «случай-контроль», сравнивая шансы воздействия в группах с заболеванием и без него. Сложность, которая может возникнуть в исследовании любого дизайна и которая особенно характерна для одномоментных исследований, состоит в том, чтобы установить, что воздействие предшествовало заболеванию, хотя временная последовательность воздействия и исхода иногда может быть вполне очевидной. Например, в исследовании, где переменная воздействия является врожденной или генетической характеристикой, можно быть уверенным, что воздействие предшествовало исходу, даже если мы определяем то и другое одновременно.

О пунктах перечня рекомендаций STROBE

Далее мы обсудим и объясним 22 пункта перечня рекомендаций STROBE (см. табл. 1) и приведем опубликованные примеры к каждому из них. В некоторых примерах были удалены цитаты или добавлены сокращения. 18 пунктов относятся ко всем трем типам исследований, тогда как 4 пункта касаются конкретных дизайнов. Пункты, помеченные

звездочкой (например, пункт 8*), указывают на то, что информацию следует представлять отдельно для «случаев» и «контролей» в исследованиях «случай-контроль» или для групп, подвергшихся и не подвергавшихся воздействию, в когортных и одномоментных исследованиях. Мы советуем авторам применять в своей работе все предложенные пункты, но их расположение или очередность могут быть произвольными. Например, мы предлагаем представлять результаты отдельными пунктами, признавая вместе с тем, что авторы могут объединить информацию по нескольким пунктам в одном разделе текста или в таблице.

РАЗДЕЛЫ

Название и аннотация

1А. Укажите в названии статьи или в аннотации наименование дизайна исследования, используя общепринятые термины

Пример

«Заболеваемость лейкемией среди работников обувной промышленности: исследование „случай-контроль“» [18].

Пояснение

Читатели должны иметь возможность легко идентифицировать дизайн исследования по названию статьи или аннотации. Использование общепринятых терминов способствует правильной индексации статей в электронных базах данных [19, 20].

Таблица 1. STROBE: перечень пунктов, которые должны быть представлены в отчетах о наблюдательных исследованиях

Table 1. The STROBE Statement — Checklist of Items That Should Be Addressed in Reports of Observational Studies

	№ пункта	Рекомендации
Название и аннотация	1	А. Укажите в названии статьи или в аннотации наименование дизайна исследования, используя общепринятые термины. Б. Включите в аннотацию информативное и сбалансированное обобщение того, что было сделано и обнаружено
Введение		
Актуальность/обоснование	2	Объясните актуальность и обоснуйте необходимость проведения представляемого научного исследования
Цели	3	Укажите цели исследования, включая все предварительные гипотезы
Методы		
Дизайн исследования	4	Укажите основные элементы дизайна исследования
Условия проведения	5	Опишите условия, место и соответствующие даты проведения исследования и все связанные с этим данные, включая периоды привлечения участников, воздействия, наблюдения и сбора данных
Участники	6	А. Когортное исследование. Укажите критерии, источники и методы отбора участников. Опишите методику наблюдения. Исследование «случай-контроль». Укажите критерии отбора, источники и методы установления «случаев» и «контролей». Обоснуйте выбор «случаев» и «контролей». Одномоментное исследование. Укажите критерии, источники и методы отбора участников. Б. Когортное исследование. Для исследований с подобранными группами опишите критерии подбора и количество участников, подвергшихся и не подвергавшихся воздействию изучаемого фактора. Исследование «случай-контроль». Для исследований с подобранными группами опишите критерии подбора и количество «контролей» на один «случай»
Переменные	7	Четко определите все исходы, воздействия, прогностические факторы, потенциальные вмешивающиеся факторы, модификаторы эффекта. Опишите диагностические критерии, если применимо
Источник данных, измерения	8*	Для каждой переменной, представляющей интерес, приведите источники данных и подробные сведения о методах оценки (измерения). Укажите, были ли сопоставимы методы измерения в группах
Систематические ошибки	9	Опишите все усилия по устранению потенциальных источников систематических ошибок
Объем исследования	10	Объясните, как был определен объем (размер) исследования
Количественные переменные	11	Укажите, какие количественные переменные были использованы в анализе и, если применимо, — какие категории (группы) на основании этих переменных были выбраны и почему

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

	№ пункта	Рекомендации
Статистические методы	12	А. Опишите все статистические методы, включая использованные для контроля влияния вмешивающихся факторов. Б. Опишите все методы, использованные для изучения подгрупп и взаимодействий. В. Объясните, как устраняли последствия отсутствующих (неполных) данных. Г. Когортное исследование. Если применимо, опишите, как решали проблему выбывших из-под наблюдения. Исследование «случай-контроль». Если применимо, объясните, как проводили подбор (<i>matching</i>) «случаев» и «контролей». Одномоментное исследование. Если применимо, опишите аналитические методы, учитывающие стратегию формирования выборки. Д. Опишите использованные анализы чувствительности
Результаты		
Участники	13*	А. Укажите количество лиц на каждом этапе исследования: число потенциально подходящих для участия в исследовании, обследованных на предмет соответствия критериям отбора, допущенных к участию, включенных в исследование, завершивших последующее наблюдение, а также участников, чьи результаты были проанализированы. Б. Укажите причины выбывания на каждом этапе исследования. В. Рассмотрите возможность использования потоковой диаграммы
Описательные данные	14*	А. Охарактеризуйте участников исследования (например, укажите демографические, клинические, социальные характеристики). Приведите данные о воздействиях и потенциальных вмешивающихся факторах. Б. Для каждой из анализируемых переменных укажите количество участников с пропущенными данными. В. Когортное исследование. Опишите характеристики времени наблюдения (например, укажите среднюю и общую продолжительность наблюдения)
Исходы	15*	Когортное исследование. Укажите количество событий исхода или представьте сводку основных показателей исследования за время наблюдения. Исследование «случай-контроль». Укажите количество «случаев» по каждой категории воздействия или сводные показатели воздействия. Одномоментное исследование. Укажите количество событий исхода или представьте сводку основных показателей исследования
Основные результаты	16	А. Укажите нескорректированные оценки и, если применимо, оценки с поправкой на вмешивающиеся факторы и их точность (например, 95% доверительный интервал). Объясните, влияние каких вмешивающихся факторов было учтено и почему именно эти факторы были выбраны. Б. При категоризации непрерывных переменных укажите границы категорий. В. Если применимо, рассмотрите возможность преобразования относительного риска в абсолютный для значимого периода времени
Другие анализы	17	Если проводились другие виды анализа, например анализ в подгруппах, взаимодействий, чувствительности, укажите это
Обсуждение		
Основные результаты	18	Обобщите основные результаты, ссылаясь на цели исследования
Ограничения	19	Обсудите ограничения исследования с анализом источников потенциальных систематических ошибок или неточностей. Обсудите направление действия и значимость потенциальных систематических ошибок
Интерпретация результатов	20	Дайте осторожную, но достаточно полную интерпретацию результатов с учетом целей, ограничений, многочисленных анализов, результатов схожих исследований и других уместных свидетельств
Обобщаемость	21	Обсудите обобщаемость (внешнюю достоверность) результатов исследования
Дополнительная информация		
Финансирование	22	Укажите источники финансирования и роль спонсоров в настоящем исследовании и, если применимо, в оригинальном исследовании, на котором основывается представляемая статья

Примечание. <*> — в исследованиях «случай-контроль» рекомендуется давать информацию отдельно для «случаев» и «контролей»; в когортных и одномоментных исследованиях, если применимо, — для подвергшихся и не подвергавшихся воздействию групп. В данной статье приводятся все пункты перечня рекомендаций (*checklist*) с методологическим обоснованием и примерами качественного представления исследований в опубликованных работах. Перечень рекомендаций STROBE эффективнее всего использовать в сочетании с этой статьей (имеется в свободном доступе на сайтах журналов PLoS Medicine (<http://www.plosmedicine.org/>), Annals of Internal Medicine (<http://www.annals.org/>), Epidemiology (<http://www.epidem.com/>). Версии перечня отдельно для когортных исследований, исследований «случай-контроль» и одномоментных исследований доступны на сайте STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>). doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297.t001>

Note. <*> — give such information separately for cases and controls in case-control studies, and, if applicable, for exposed and unexposed groups in cohort and cross-sectional studies. An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Separate versions of the checklist for cohort, case-control, and cross-sectional studies are available on the STROBE Web site at <http://www.strobe-statement.org/>. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040297.t001>

1Б. Включите в аннотацию информативное и сбалансированное обобщение того, что было сделано и обнаружено

Пример

«Актуальность: ожидаемая выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов представляет большой интерес для общественного здравоохранения.

Цель: оценить время выживания и повозрастную смертность в когорте ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с общей популяцией.

Дизайн: популяционное когортное исследование.

Условия проведения: все ВИЧ-инфицированные лица, получающие медицинскую помощь в Дании в период с 1995 по 2005 г.

Пациенты: каждому участнику Датского общенационального когортного исследования ВИЧ-инфицированных подбирали для сравнения по полу, дате рождения и месту проживания до 99 лиц из общей популяции.

Измерения. Авторы рассчитывали таблицы дожития Каплана – Мейера с возрастом в качестве временной шкалы для оценки выживаемости после 25-летнего возраста. ВИЧ-инфицированные пациенты и соответствующие им лица из общей популяции наблюдались от момента установления диагноза и до смерти, эмиграции или наступления 1 мая 2005 г.

Результаты. В исследование были включены 3990 ВИЧ-инфицированных и 379 872 лица из общей популяции. Суммарное время наблюдения составило 22 744 человеко-года (медиана — 5,8 года) и 2 689 287 человеко-лет в группе контроля (медиана — 8,4 года) соответственно. Исходы 3% участников не были отслежены. После достижения возраста 25 лет медиана выживаемости составила 19,9 года (95% ДИ 18,5–21,3) в группе ВИЧ-инфицированных и 51,1 года (ДИ 50,9–51,5) — в выборке из общей популяции. В группе ВИЧ-инфицированных выживаемость возросла до 32,5 лет (ДИ 29,4–34,7) за период с 2000 до 2005 г. При исключении лиц с гепатитом С (16%) медиана выживаемости за тот же период составила 38,9 года (ДИ 35,4–40,1). Относительный риск смерти в когорте ВИЧ-инфицированных по сравнению с таковым в выборке из общей популяции снижался с возрастом, тогда как смертность с увеличением возраста увеличивалась.

Ограничения: наблюдаемая смертность признается допустимой для анализа, если текущая максимальная длительность наблюдения превышает 10 лет.

Выводы. В эпоху высокоактивной антиретровирусной терапии оценка медианы выживаемости для молодых ВИЧ-инфицированных лиц составляет более 35 лет. Однако для дальнейшего снижения смертности ВИЧ-инфицированных в сравнении с общей популяцией по-прежнему необходимо прилагать постоянные усилия» [21].

Пояснение

Аннотация содержит ключевую информацию, которая позволяет читателям понять исследование и принять решение о том, читать ли статью. Типичные компоненты аннотации — формулировка исследовательского вопроса, краткое описание методов и результатов, выводы [22]. В аннотации необходимо резюмировать ключевые детали исследования и включать только ту информацию, которая представлена в статье. Рекомендуется представлять ключевые результаты в цифровой форме: количество участников, оценка связей, изменчивости (*variability*) и неопределенности (*uncertainty*) (например, отношения шансов с доверительными интервалами). Мы считаем недостаточной простую констатацию наличия

или отсутствия статистически значимой связи между воздействием и исходом.

Серия заголовков, относящихся к актуальности, дизайну, проведению и анализу данных исследования, поможет читателям быстро найти интересующую их информацию [23]. Во многих журналах требуют представлять структурированные аннотации, которые, как правило, имеют более высокое качество и более информативны, чем неструктурированные резюме [24, 25].

Введение

В разделе «Введение» следует описать, почему было проведено исследование и какие вопросы и гипотезы оно затрагивает. Это позволит другим понять контекст исследования и оценить его потенциальный вклад в современные знания.

2. Актуальность/обоснование.

Объясните актуальность и обоснуйте необходимость проведения представляемого научного исследования

Пример

«Рост распространенности ожирения среди детей и подростков определил интерес к получению качественных данных о связи ожирения у детей с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смерти во взрослом возрасте. Ожирение приводит к серьезным социальным и психологическим проблемам в детском и подростковом возрасте, однако о том, какие социальные, социально-экономические и психологические последствия оно вызывает в последующем, известно немного. Недавний систематический обзор показал, что длительные когортные исследования последствий детского ожирения, помимо последствий для физического здоровья, не проводились. Было проведено лишь два исследования социально-экономических последствий ожирения у подростков. S.L. Gortmaker и соавт. обнаружили, что жительницы США с ожирением в позднем подростковом возрасте в 1981 г. семь лет спустя реже были замужем и имели более низкий доход, чем женщины, не страдавшие ожирением в подростковом возрасте, в то время как мужчины с избыточной массой тела реже вступали в брак. J.D. Sargent и соавт. выяснили, что женщины в Великобритании (но не мужчины), страдавшие ожирением в возрасте 16 лет в 1974 г., в возрасте 23 лет зарабатывали на 7,4% меньше, чем их сверстники, не страдавшие ожирением. <...> Мы использовали данные длительного наблюдения за британской когортой 1970 года рождения для изучения социально-экономических, образовательных, социальных и психологических исходов детского ожирения во взрослом возрасте» [26].

Пояснение

Научные предпосылки исследования дают читателям необходимое представление о контексте, раскрывая суть и направление исследования, обеспечивая общее представление о том, что известно по данному вопросу и каковы пробелы в современных знаниях. В этом разделе можно сослаться на недавно проведенные исследования по схожей проблематике и систематические обзоры таких исследований.

3. Цели. Укажите цели исследования, включая все предварительные гипотезы

Пример

«Нашими основными целями было: 1) определить распространенность домашнего насилия среди пациен-

ток, обратившихся в 4 общественных центра первичной медицинской помощи, которые обслуживают пациентов с разным социально-экономическим статусом, и 2) выявить демографические и клинические различия между пациентами, которые подвергаются и не подвергаются насилию в настоящее время» [27].

Пояснение

Цели — это подробное изложение желаемого результата исследования. Тщательно продуманные цели помогают точно определить популяции, воздействия, исходы, а также другие параметры, которые будут оцениваться. Они могут быть сформулированы в форме конкретных гипотез или как вопросы, для ответа на которые и было спланировано исследование. В некоторых случаях цели могут быть менее четкими, например, на ранних фазах научного исследования. Тем не менее, в рукописи должны быть четко отражены намерения авторов. Например, если важный анализ в подгруппах или любой другой дополнительный анализ не был изначально целью исследования, но необходимость этого возникла в ходе изучения данных, это должно быть описано соответствующим образом (см. также п. 4, 17 и 20).

Методы

В разделе «Методы» рекомендуется подробно описать, что было запланировано и что было сделано, чтобы другие могли понять основные аспекты исследования, судить о том, являются ли использованные методы приемлемыми для получения надежных (*reliable*) и достоверных (*valid*) данных, а также оценить обоснованность каких-либо отклонений от первоначального плана.

4. Дизайн исследования. Укажите основные элементы дизайна исследования

Пример

«Мы использовали перекрестное сравнение случаев (*case-crossover design*), уместное в ситуациях, когда кратковременное воздействие фактора (использование телефона водителем) вызывает преходящее повышение риска редкого исхода (авария). Мы сравнивали использование мобильного телефона водителем в момент аварии и в другие подходящие для сравнения периоды. Поскольку водители выступали и в роли собственных «контролей», в исследовании учитывали их характеристики, которые могли повлиять на риск аварии и вместе с тем были неизменными в течение короткого периода времени. Ввиду того, что риски в контрольные периоды и во время аварийных поездок должны быть схожими, мы сравнивали активность использования телефона в интервале риска (время непосредственно перед аварией) и в контрольные интервалы (отрезки времени, когда участники управляли автомобилем, но не попали в аварию) в течение предыдущей недели» [28].

Пояснение

Мы советуем представлять основные элементы дизайна исследования в начале раздела «Методы» или в конце «Введения», чтобы читатели могли понять схему исследования (*study design*). Например, необходимо указать, что авторы проводили когортное исследование, где велось наблюдение за участниками в течение определенного времени, описать группу лиц, составляющих когорту, указать статус оказываемого на них воздействия. Аналогичным образом, если использован дизайн исследования «случай-контроль», должны быть описаны «случаи», «контроли» и исходная популяция (*source population*). Если проводилось одномоментное исследование, следует

описать популяцию и временную точку, в которой производили поперечный «срез». Если исследование является промежуточным вариантом трех основных дизайнов, необходимо внести дополнительную ясность. Так, в примере выше мы кратко описали принципы перекрестного сравнения случаев одного из вариантов исследования «случай-контроль» [28].

Мы рекомендуем воздержаться от простого обозначения исследования как «проспективное» или «ретроспективное», поскольку эти термины не имеют четких определений [29]. Одни используют термины «проспективный» и «когортный» как синонимы и оставляют слово «ретроспективный» для исследований «случай-контроль» [30]. Другие различают проспективные и ретроспективные когортные исследования в зависимости от периода сбора данных по отношению к тому времени, когда возникла идея исследования [31]. Третьи различают проспективные и ретроспективные исследования «случай-контроль» в зависимости от того, имелась ли информация об исследуемом воздействии в тот момент, когда отбирали подходящие «случаи» [32]. Некоторые советуют не использовать эти термины [33] или употреблять альтернативные варианты для описания когортных исследований — «параллельные» и «исторические» [34]. В рекомендациях STROBE мы не используем термины «проспективный» и «ретроспективный», впрочем, как и их альтернативы «параллельный» и «исторический». Авторам рекомендуется всякий раз при использовании данной терминологии объяснять, что конкретно имеется в виду, а самое главное — точно описывать, как и когда происходил сбор данных.

В первой части раздела «Методы» можно также указать, является ли рукопись частью серии публикаций по результатам исследования. Если новая рукопись соответствует первоначальным целям этого исследования, на это обычно указывают ссылкой на более раннюю публикацию и краткое повторение ее основных особенностей. Однако цели исследования могут меняться со временем.

Авторы часто используют данные в целях, для которых они изначально не предназначались, включая в исследование, например, официальную статистику естественного движения населения, которую первоначально собирали в административных целях, анкетные данные, которые изначально были включены лишь для полноты информации, или образцы крови, которые собирали в связи с другими причинами. Например, исследование Physicians' Health Study (пандомизированное контролируемое исследование аспирина и каротина) впоследствии было использовано для демонстрации того, что точечная мутация гена фактора V ассоциирована с высоким риском венозного тромбоза, но не инфаркта миокарда или инсульта [35]. Вторичное использование имеющихся данных — творческая часть наблюдательного исследования, которое не обязательно делает полученные результаты менее убедительными или менее важными. Тем не менее, краткое повторение первоначальных целей поможет читателям понять контекст исследования и возможные ограничения в использовании данных.

5. Условия проведения. Опишите условия, место и соответствующие даты проведения исследования, включая периоды привлечения участников, воздействия, наблюдения и сбора данных

Пример

«В исследование Pasitos Cohort Study включали беременных женщин, наблюдавшихся в клиниках „Мать, младенец и дитя“ в городах Сокорро и Сан-Элизиарио округа Эль-Пасо (штат Техас, США), а также в клинике „Мать

и дитя” Мексиканского института социального обеспечения в городе Сьюдад-Хуарес (Мексика) с апреля 1998 по октябрь 2000 г. Изначально, до рождения детей, женщин, включенных в когорту, расспрашивали о домашней обстановке. В этом продолжающемся когортном исследовании наблюдения проводили с полугодовой периодичностью, начиная с достижения новорожденными возраста 6 мес» [36].

Пояснение

Читателям необходимо знать условия и место проведения исследования, чтобы оценить контекст и обобщаемость его результатов. Такие воздействия, как средовые факторы и терапевтические вмешательства, могут со временем меняться, как и методы исследования. Информация о времени проведения исследования, наборе участников и наблюдении за ними помещает исследование в исторический контекст, что важно для интерпретации результатов.

Информация об условиях проведения включает место набора пациентов или источник информации о них (например, список избирателей, поликлиника, система регистрации онкологических заболеваний или центр третичной медицинской помощи). К информации о месте проведения исследования относятся сведения о стране, городе, госпитале или медицинской практике, где проводилось исследование. Мы советуем указывать даты, а не только длительность периодов времени. Могут быть разные даты для воздействия, возникновения заболевания, набора участников, начала и конца периода наблюдения, сбора данных. Следует отметить, что почти 80% из 132 статей, опубликованных в онкологических медицинских журналах, в которых были представлены результаты анализа выживаемости, включали даты начала и окончания набора пациентов, и лишь в 24% статей сообщали дату окончания наблюдения [37].

6. Участники

6А. Когортное исследование. Укажите критерии, источники и методы отбора участников.

Опишите методику наблюдения

Пример

«Участницы исследования Iowa Women’s Health Study были случайной выборкой из числа всех женщин в возрасте 55–69 лет, получивших автомобильные права в штате Айова в 1985 г., что составило примерно 94% всех женщин штата Айова этой возрастной группы. <...> Вопросники для определения жизненного статуса и изменения адреса проживания рассылали по почте в октябре 1987 и августе 1989 г. <...> Заболеваемость раком (за исключением немеланомного рака кожи) устанавливали по данным Регистра здравоохранения штата Айова. <...> Для участниц Iowa Women’s Health Study из регистра подбирали пары, сопоставимые по имени, настоящей фамилии и девичьей фамилии, почтовому коду и дате рождения» [38].

6А. Исследование «случай-контроль».

Укажите критерии отбора, источники и методы установления «случаев» и «контролей».

Обоснуйте выбор «случаев» и «контролей»

Пример

«Случаи меланомы кожи, диагностированные в 1999–2000 гг., выявляли по данным Регистра рака штата Айова. <...> Контролем по данным этого же регистра были случаи колоректального рака, диагностированные в тот же период. Пациентов с колоректальным раком использовали в качестве «контролей», поскольку это рас-

пространенное заболевание с высокой выживаемостью, а воздействие мышьяка не связано с развитием этого заболевания» [39].

6А. Одномоментное исследование. Укажите критерии, источники и методы отбора участников

Пример

«Ретроспективно выявляли пациентов с основным диагнозом „инфаркт миокарда“ (код 410) в соответствии с МКБ-9 по кодам диагнозов при выписке, за исключением кодов с пятой цифрой 2, которые обозначают последующий эпизод лечения. <...> Из числа всех пациентов с диагнозом „инфаркт миокарда“, получавших медицинскую помощь по программе Medicare с февраля 1994 по июль 1995 г., была сформирована случайная выборка. <...> Критериями включения были госпитализация более чем через 30 мин, но менее чем через 12 ч после появления болей в груди, с подъемом сегмента ST не менее 1 мм в двух последовательных отведениях на электрокардиограмме при поступлении» [40].

Пояснение

Детальное описание участников исследования помогает читателям понять применимость (*applicability*) результатов. Исследователи обычно ограничивают целевую популяцию (*study population*) с помощью ряда клинических, демографических и других характеристик. Типичные критерии отбора (*eligibility criteria*) — возраст, пол, диагноз, сопутствующие заболевания. Несмотря на их важность, критерии отбора часто не описывают должным образом. Так, критерии отбора участников не были указаны в 17 из 49 статей (35%) с результатами наблюдательных исследований инсульта [5].

Критерии отбора в исследовании могут быть описаны как критерии включения (*inclusion criteria*) и невключения (*exclusion criteria*), хотя такое разделение не всегда необходимо и полезно. Мы советуем авторам описать все критерии отбора, а также указать, из какой группы отбирали участников для исследования (например, общая популяция жителей региона или страны), и описать метод отбора (например, направление участников клиницистами или их самостоятельная регистрация по объявлению о наборе в исследование).

Знание деталей процедуры наблюдения (действия по минимизации доли не ответивших или выбывших из-под наблюдения участников, одинаковость процедуры наблюдения для всех участников) позволяет сделать выводы о достоверности (*validity*) результатов. Например, если в исследовании для выявления острой инфекции использовали антитела IgM, необходимо указать интервал между их определениями в крови, что позволит читателям оценить, не были ли некоторые случаи инфекции пропущены из-за слишком длительного интервала между анализами [41]. В исследованиях, где процедуры наблюдения различались в группах, подвергшихся и не подвергавшихся воздействию, читатели могут распознать существенную систематическую ошибку, возникшую из-за различий в установлении событий или разницы в числе не ответивших или выбывших из-под наблюдения участников [42]. Поэтому мы советуем описывать методы наблюдения за участниками и указывать, были ли они одинаковы для всех участников и позволяют ли описать изучаемые переменные достаточно полно (см. п. 14).

В исследованиях «случай-контроль» выбор «случаев» и «контролей» имеет решающее значение для интерпретации результатов, а метод их отбора представляет первостепенную важность для определения достоверности

исследования (*study validity*). В целом «контроли» должны отражать популяцию, из которой происходят «случаи». Для подбора «контролей» используют различные методы, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Для «случаев», происходящих из общей популяции, это выборка из реестра популяции, случайный обзвон, привлечение соседей или друзей. «Контроли», подобранные из соседей или друзей, могут помочь лучше оценить воздействие, поскольку позволяют скорректировать влияние других факторов риска, общих для «случаев» и «контролей» [17]. Подбор «контролей» из лиц, страдающих другими заболеваниями, может иметь преимущества перед отбором из популяции, в частности, для «случаев», связанных с госпитализацией, поскольку он проще в исполнении, лучше отражает госпитальную популяцию, отличается сопоставимым откликом «случаев» и «контролей» при включении в исследование. Однако здесь могут возникать проблемы, если изучаемое воздействие повышает риск развития заболевания или связанной с ним госпитализации в группе «контролей» [43, 44]. Для решения этой проблемы часто используют несколько наиболее подходящих для сравнения болезней [45].

6Б. Когортное исследование. Для исследований с подобранными группами опишите критерии подбора и количество участников, подвергшихся и не подвергавшихся воздействию изучаемого фактора

Пример

«Для каждого пациента, изначально получавшего статин, в качестве контроля подбирали пару — участника, не получавшего статин, в соответствии со следующим протоколом. Сначала для каждого пациента в общей когорте на основании обширного списка факторов рассчитывали показатель вероятности использования статинов или риска возникновения сепсиса. На втором этапе каждому пациенту, получающему статин, подбирали небольшой пул не получающих статин и сопоставимых по полу, возрасту (плюс-минус 1 год) и указателю даты (плюс-минус 3 мес). На третьем этапе из этого пула выбирали „контроль“, наиболее близкий по показателю вероятности (в пределах 0,2 величины стандартного отклонения) для каждого „случая“ в соотношении 1 : 1. Контроли, оставшиеся без пары, исключали из исследования» [46].

6Б. Исследования «случай-контроль». Для исследований с подобранными группами опишите критерии подбора и количество «контролей» на один «случай»

Пример

«Мы планировали отобрать по 5 „контролей“ для каждого „случая“ из числа индивидуумов исследуемой популяции, не имеющих записи о диагнозе „аутизм“ или других расстройствах аутистического спектра (РАС) в медицинской карте врача общей практики, живых на момент проведения исследования и зарегистрированных в том же учреждении, что и „случаи“ с диагнозом РАС. „Контроли“ подбирали к „случаям“ индивидуально, по году рождения (не более чем на год младше или старше), полу и общей практике. Для каждого из 300 „случаев“ подбирали 5 „контролей“, отвечающих всем критериям подбора. Оставшиеся 994 „контроля“ были исключены из исследования...» [47].

Пояснение

Подбор пар (*matching*) наиболее характерен для исследований «случай-контроль», но порой его используют и в когортных исследованиях для формирования групп,

сопоставимых в начале наблюдения. Использование метода подбора пар в когортных исследованиях позволяет получить группы, напрямую сопоставимые по потенциальным вмешивающимся факторам (*confounders*), и вызывает меньше сложностей, чем в исследованиях «случай-контроль». Например, нет необходимости учитывать переменные, использованные для подбора пар, при оценке относительного риска [48]. Поскольку применение метода подбора пар в когортном исследовании повышает статистическую точность, исследователи могут использовать его при анализе данных и таким образом получить более узкие доверительные интервалы.

В исследованиях «случай-контроль» подбор пар проводят для повышения эффективности исследования (*study's efficiency*), поскольку это помогает добиться схожего распределения переменных в группах «случаи» и «контроли», в частности распределения потенциальных вмешивающихся факторов [48, 49]. Поскольку подбор пар может быть выполнен различными способами, с одним или более «контролями» для каждого «случая», следует обосновать выбор переменных для сопоставления и описать детали используемого метода. Часто используемыми методами подбора пар являются частотное сопоставление (также называемое групповым сопоставлением; *frequency/group matching*) и индивидуальное сопоставление (*individual matching*). В случае частотного сопоставления «контроли» выбирают так, чтобы распределение переменных, используемых для подбора пар, стало идентичным или подобным их распределению в группе «случаев». Индивидуальное сопоставление означает поиск одного или нескольких «контролей» для каждого «случая». Хотя метод подбора пар интуитивно кажется привлекательным, а иногда — полезным, сопоставление в исследованиях «случай-контроль» имеет множество недостатков и не всегда уместно, что необходимо учитывать при анализе (см. вставку 2).

Вставка 2. Подбор пар в исследованиях «случай-контроль»

При проведении исследований «случай-контроль» необходимо продумать, сопоставлять ли «контроли» со «случаями», и если да, то по каким переменным, насколько точный метод сопоставления использовать и какой метод статистического анализа применять. Отказ от подбора пар может привести к тому, что распределение некоторых ключевых вмешивающихся факторов (например, возраст, пол) будет радикально отличаться в группах «случаи» и «контроли». Хотя эти различия можно скорректировать в ходе анализа, статистическая эффективность исследования может значительно снизиться.

Использование процедуры подбора пар в исследованиях «случай-контроль» и интерпретация ее результатов сопряжены с трудностями, особенно если подбор пар проводится по нескольким факторам риска, некоторые из которых могут быть связаны с воздействием, представляющим наибольший интерес [50, 51]. Например, при изучении влияния оральных контрацептивов на возникновение инфаркта миокарда исходя из фармако-эпидемиологической базы данных с информацией о тысячах женщин, которые могут быть потенциальными «контролями», у исследователей может возникнуть соблазн выбрать «контроли» со значениями факторов риска, схожими с таковыми в каждом случае инфаркта миокарда. Одна из задач — учесть факторы, которые могут повлиять на назначение оральных контрацептивов и таким образом устранить искажение показателя (*confounding by indication*; здесь: искажение оценки влияния лечения на исход болезни при наличии показа-

ния или противопоказания к данному лечению, которое также связано с исходом). Однако в результате будет сформирована *нерепрезентативная* (для исходной популяции женщин, получающих оральные контрацептивы) контрольная группа, поскольку «контроли» будут старше лиц в исходной популяции (*source population*) по причине того, что пациенты с инфарктом миокарда, как правило, старшего возраста. Это может иметь ряд последствий. Простой анализ данных выявит отношения шансов, которые обычно смещены в сторону единицы, если фактор, использованный для подбора пар, связан с воздействием. Выход из данной ситуации — сопоставление «случаев» и «контролей» или проведение стратифицированного анализа (см. п. 12Г). Кроме того, поскольку подобранная контрольная группа перестает быть репрезентативной для популяции в целом, распределение фактора воздействия среди «контролей» больше не может использоваться для оценки дополнительного популяционного риска (*population attributable fraction*) (см. вставку 7) [52]. К тому же влияние фактора, используемого для подбора пар, уже не может быть изучено, а поиск хорошо подобранных «контролей» может быть обременительным. В таких случаях дизайн с использованием контрольной группы как есть (сформированной без применения процедур подбора пар. — *Прим. ред.*) более предпочтителен, поскольку получить такие «контроли» легче, а сама контрольная группа будет больше. *Избыточный подбор (overmatching)* — еще одна проблема, способная снизить эффективность исследований «случай-контроль», в которых применяется процедура подбора пар, а в некоторых ситуациях — стать причиной систематических ошибок. Информация теряется, а эффективность исследования снижается, если переменная сопоставления тесно связана с фактором воздействия. В результате многие участники в сопоставляемых группах будут, как правило, иметь одинаковые или схожие уровни воздействия, и, следовательно, при сравнении не будет получена необходимая информация. Подбор пар способен внести некорректируемую систематическую ошибку в том случае, если переменная, применяемая для подбора пар, не будет вмешивающимся фактором, но будет определять причинно-следственную связь между воздействием и заболеванием. Например, экстракорпоральное оплодотворение связано с повышенным риском перинатальной смерти вследствие увеличения числа многоплодных родов и рождения младенцев с низкой массой тела [53]. Сопоставление по многоплодию или массе тела при рождении приведет к смещению результатов в сторону нуля, и такие данные нельзя будет скорректировать в ходе анализа.

Хотя интуитивно подбор пар кажется привлекательным методом формирования сравниваемых групп, методологи не рекомендуют прибегать к нему в исследованиях «случай-контроль» без должного обоснования. Они советуют тщательно и продуманно рассмотреть каждый потенциальный фактор сопоставления с пониманием того, что он может быть измерен и использован для статистической коррекции, а не с целью подбора пар. В результате можно добиться сокращения числа используемых факторов сопоставления, более широкого использования частотного сопоставления, что позволяет избежать некоторых проблем, рассмотренных выше, а также проведения большего числа исследований «случай-контроль» без какого-либо сопоставления вообще [54]. Подбор пар остается наиболее предпочтительным или даже необходимым методом, если распределение вмешивающегося фактора (например, возраста) в сравниваемых группах существенно отличается [48, 49].

Даже очень простая процедура подбора пар может быть плохо описана. Например, авторы могут утверждать, что «контроли» подбирали к «случаям» «в пределах 5 лет» или «используя 5-летний диапазон». Означает ли это, что для «случая» в возрасте 54 лет возраст «контроля» должен быть от 50 до 54 лет? Или от 49 до 59? А если используется более широкий временной промежуток (например, 10 лет), возникает опасность остаточного влияния (*residual confounding*) возраста как вмешивающегося фактора (см. вставку 4), например потому что «контроли» будут в среднем моложе, чем «случаи».

7. Переменные. Четко определите все исходы, воздействия, прогностические факторы, потенциальные вмешивающиеся факторы, модификаторы эффекта. Опишите диагностические критерии, если применимо

Пример

«В анализ включали только случаи серьезных врожденных пороков развития. Незначительные аномалии, определяемые согласно списку исключений Европейского регистра врожденных аномалий (EUROCAT), исключали из рассмотрения. Если у ребенка имелось более 1 врожденного порока развития в одной системе органов, эти пороки считали как 1 исход при анализе по системам органов. <...> При статистическом анализе возраст беременной в момент родов и число предыдущих родов рассматривали в качестве потенциально вмешивающихся факторов. Возраст матери в момент отмены противозачаточных средств и в момент родов рассматривали как потенциальные модификаторы эффекта» [55].

Пояснение

Авторы должны дать определение всем переменным, рассматриваемым и включенным в анализ, в том числе исходам, воздействиям, факторам риска, потенциальным вмешивающимся факторам и модификаторам эффекта (факторы, изменяющие эффект изучаемого воздействия). Исходы заболевания необходимо достаточно подробно описать в соответствии с диагностическими критериями. Это относится к критериям отбора «случаев» в исследовании «случай-контроль», к случаям заболевания, диагностированным во время наблюдения в когортных исследованиях, к заболеваниям, изучаемым в одномоментных исследованиях. Четкие определения и шаги, предпринятые для их соблюдения, особенно важны в случае заболевания, представляющего первичный интерес для исследования.

Для некоторых исследований уместными терминами для описания воздействия могут быть «детерминанта» или «предиктор», а для описания исходов — «конечные точки» (*endpoints*). В многомерных моделях авторы иногда используют понятие «зависимые переменные» (*dependent variable*) для описания исходов и «независимые» (*independent variable*) или «объясняющие переменные» (*explanatory variable*) — для воздействия и вмешивающихся факторов. Последнее не является точным, поскольку не позволяет отличить воздействие от вмешивающегося фактора.

Если измеряется большое количество переменных, которые затем включаются в предварительный анализ на ранней фазе исследования, обдумайте возможность создания списка с детальным описанием каждой переменной в приложении, в дополнительной таблице или отдельной публикации. Следует отметить, что в журнале *International Journal of Epidemiology* недавно ввели новый раздел «Профили когорты», который включает подробную информацию о том, какие измерения

проводились в различные моменты времени в конкретных исследованиях [56, 57]. Мы советуем авторам перечислять все переменные, рассматриваемые в ходе статистического анализа, а не описывать только те переменные, которые вошли в окончательную модель (см. п. 16А) [58, 59].

8. Источники данных, измерения. Для каждой переменной, представляющей интерес, приведите источники данных и подробные сведения о методах оценки (измерения). Укажите, были ли сопоставимы методы измерения в группах

Пример 1

«Общее потребление кофеина рассчитали, используя в основном данные Министерства земледелия США о составе продуктов. В соответствии с этими расчетами предполагалось, что в чашке кофе содержится 137 мг кофеина, в чашке чая — 47 мг, в банке или бутылке газированного напитка на основе ореха колы — 46 мг, в порции шоколадных конфет — 7 мг. Этот метод измерения потребления кофеина был признан достоверным как при изучении когорты NHS I, так и в похожем исследовании когорты мужчин — медицинских работников. <...> Выявление артериальной гипертензии на основании сообщаемой пациентом информации было признано надежным методом установления заболевания согласно данным когорты NHS I» [60].

Пример 2

«Образцы для анализов, полученные от подобранных в пары „случаев“ и „контролей“, всегда исследовали вместе одной партией, и персонал лаборатории не имел возможности отличить образцы пациентов группы „случаев“ от группы „контролей“» [61].

Пояснение

Способ измерения воздействия, вмешивающихся факторов и исходов влияет на надежность (*reliability*) и достоверность (*validity*) исследования. Ошибки измерения и классификации воздействия или исходов могут затруднить выявление причинно-следственных связей или привести к появлению ложных связей. Ошибки измерения потенциальных вмешивающихся факторов могут увеличить риск остаточного (сохраняющегося после коррекции) искажения (*residual confounding*) [62, 63]. Поэтому если авторы сообщают о результатах любых исследований достоверности или надежности оценок или измерений, полезно включить в описание характеристики референсных стандартов, если таковые использовались. Вместо того чтобы просто процитировать исследование, установившее достоверность методики (как это сделано в первом примере), мы советуем авторам представить оценку достоверности и надежности, что может в дальнейшем использоваться для корректировки ошибок измерения или при анализе устойчивости результатов исследования к изменениям исходных условий (*sensitivity analyses*) (см. п. 12Д и 17).

Кроме того, важно знать, различались ли сравниваемые группы по способу сбора данных. Это может быть существенно при лабораторной оценке (как во втором примере) и в других ситуациях. Например, если при интервьюировании опрашивать сначала все «случаи», а потом все «контроли» (или наоборот), возможно возникновение систематической ошибки в результате обучения интервьюеров (*learning curve*). Решение этой проблемы — рандомизация порядка опроса. Риск систематиче-

ской ошибки информации возрастает, если в сравниваемых группах проводили неодинаковые диагностические тесты или в одной группе проводили больше тестов того же типа, что и в другой (см. п. 9).

9. Систематические ошибки. Опишите все усилия по устранению потенциальных источников систематических ошибок

Пример 1

«В большинстве исследований „случай-контроль“, посвященных изучению суицида, в контрольные группы включали живых участников, мы же решили сформировать контрольную группу из умерших вследствие других причин. <...> В качестве источников информации о факторах риска в контрольной группе выступали лица, недавно потерявшие члена семьи или близкого человека. Эти источники более сопоставимы с источниками информации, используемыми при изучении суицида, чем контрольная группа из живых лиц» [64].

Пример 2

«Систематическая ошибка выявления может влиять на связь между сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и первичной открытоугольной глаукомой (ПОГ), если женщины с СД2 находятся под более пристальным контролем офтальмолога, чем женщины без такого диагноза. Мы сравнили среднее число обследований зрения у женщин, страдающих и не страдающих СД2. Также пересчитали относительный риск развития ПОГ с учетом ковариат, ассоциированных с более тщательным наблюдением за состоянием органов зрения (сообщения пациентов о признаках катаракты, макулярной дегенерации, частота проверок зрения и медицинских осмотров)» [65].

Пояснение

Систематические ошибки (*bias*) в исследованиях приводят к результатам, отличающимся от истины (см. вставку 3). Читателям важно знать, какие меры принимались во время проведения исследования для уменьшения возможных систематических ошибок. В идеале исследователи должны тщательно оценить возможные источники систематических ошибок еще на этапе планирования исследования. На стадии написания отчета мы рекомендуем авторам всегда оценивать вероятность наличия соответствующих систематических ошибок. В частности, следует обсудить и по возможности оценить направление и величину смещения. Например, в исследованиях «случай-контроль» могут возникать систематические ошибки информации (измерения; *information bias*), но их риск можно уменьшить, тщательно отбирая подходящую контрольную группу (см. пример 1) [64]. Различия в медицинском наблюдении за участниками — проблема, описанная в примере 2 [65]. Следовательно, авторы приводят более подробные сведения, описывают дополнительные данные, собранные для того, чтобы решить эту проблему. Если авторы использовали программы контроля качества на этапе сбора данных для предотвращения возможных отклонений (*“drift”*) при измерении переменных в длительных когортных исследованиях (*longitudinal studies*) или для того, чтобы свести к минимуму вариабельность при участии нескольких наблюдателей, это следует описать.

К сожалению, авторы зачастую не учитывают серьезные систематические ошибки, когда представляют результаты исследований. Среди 43 исследований («случай-контроль» и когортные), опубликованных в период 1990–1994 гг., в которых изучался риск повторного

возникновения рака у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе, систематические ошибки медицинского наблюдения (*medical surveillance bias*) упоминались лишь в 5 статьях [66]. Анализ отчетов об исследованиях психического здоровья, опубликованных в течение 1998 г. в трех журналах по психиатрии, показал, что только в 13% статей из 392 сообщали о систематических ошибках отклика (различия в характеристиках тех, кто вызвался принять участие в исследовании, и тех, кто отказался; *response bias*) [67]. Обзор когортных исследований, посвященных изучению инсульта, показал, что авторы 14 из 49 статей (28%), опубликованных в период 1999–2003 гг., упоминали о потенциальной систематической ошибке отбора (*selection bias*) участников исследования, а в 35 публикациях (71%) допускалась возможность того, что любой тип систематической ошибки мог повлиять на результаты [5].

Вставка 3. Систематическая ошибка

Систематическая ошибка (смещение; *bias*) — это одностороннее отклонение результата исследования от истинного значения. Как правило, такие смещения возникают в результате ошибок планирования или проведения исследования и в последующем не могут быть исправлены. Систематическая ошибка и конфаундинг (влияние вмешивающихся факторов; *confounding*) не являются синонимами. Систематические ошибки возникают в результате использования неверной информации или ошибок в отборе участников исследования, что приводит к ложным ассоциациям. Конфаундинг порождает связи, которые действительно существуют, но не могут быть интерпретированы как причинно-следственные, поскольку в основе этих связей — некоторые неучтенные факторы, ассоциированные и с фактором воздействия, и с анализируемым исходом (см. вставку 5). Кроме того, следует отличать систематическую ошибку от случайной ошибки (*random error*) — отклонения от истинного значения, вызванного статистическими колебаниями (в любом направлении) в результатах измерений. Описаны многие возможные источники систематических ошибок, при этом используются разные термины [68, 69]. Мы предлагаем к рассмотрению две простые категории ошибок: ошибки информации (*information bias*) и ошибки отбора (*selection bias*).

Ошибка информации возникает в связи с систематическими различиями в полноте или точности данных, что приводит к неодинаковой в сравниваемых группах классификации (*differential misclassification*) индивидуальных в отношении факторов воздействия или исходов. Например, если женщины, страдающие диабетом, проходят более регулярные и тщательные офтальмологические обследования, выявление глаукомы будет более полным, чем у женщин, не страдающих диабетом (см. п. 9) [65]. Пациенты, принимающие лекарство, вызывающее неспецифическую диспепсию, могут проходить гастроскопию чаще, и, как результат, в этой группе обнаруживается большее количество язв желудка, чем у пациентов, не принимающих такое лекарство, даже если этот препарат не способствует язвообразованию. Этот тип ошибки информации также называется «ошибкой выявления» (*detection bias*) или «ошибкой медицинского наблюдения» (*medical surveillance bias*). Один из способов оценить ее влияние — измерить интенсивность медицинского наблюдения в различных исследуемых группах и внести поправки в статистический анализ. В исследованиях «случай-контроль» ошибка информации возникает, если «случаи» более или менее

точно вспоминают прошлые воздействия по сравнению с «контролями», не страдающими таким заболеванием, или если они более или менее охотно сообщают о них (т.н. «ошибка памяти»; *recall bias*). «Ошибка интервьюера» (*interviewer bias*) может возникнуть, если интервьюеры осведомлены о гипотезе исследования и подсознательно или сознательно собирают данные выборочно [70]. В таких случаях полезно прибегать к процедуре «ослепления» (*blinding*) как участников исследования, так и исследователей.

Ошибка отбора может возникать в исследованиях «случай-контроль», если вероятность отбора «случаев» или «контролей» связана с изучаемым воздействием. Например, врач, набирающий участников для исследования тромбоза глубоких вен, может диагностировать это заболевание у пациентки, которая жалуется на боли в ногах и принимает оральные контрацептивы, а у женщины с аналогичными жалобами, не принимающей такие препараты, тромбоз глубоких вен может быть не диагностирован. Подобных ошибок можно избежать, подбирая «случаи» и «контроли» из числа тех, кто прошел одинаковое диагностическое обследование [71].

Аналогичным образом ошибки отбора могут возникать при использовании данных регистров пациентов. В частности, если известна возможная связь между воздействием и развитием заболевания, «случаи» могут с большей вероятностью быть внесены в регистр, если они подверглись воздействию предполагаемого этиологического фактора [72]. «Ошибка отклика» (*response bias*) — еще один тип ошибки отбора, который возникает, если различия в характеристиках между теми, кто отвечает, и теми, кто отказывается от участия в исследовании, влияют на оценку распространенности (*prevalence*), инцидентности (*incidence*) и иногда — связей. В целом ошибка отбора влияет на внутреннюю валидность (*internal validity*) исследования, тогда как обычные проблемы, которые могут возникнуть при наборе участников в исследование, влияют на внешнюю (*external validity*), а не на внутреннюю валидность исследования (см. п. 21).

10. Объем исследования. Объясните, как был определен объем (размер) исследования.

Пример 1

«Количество случаев в регионе в период исследования определило объем выборки» [73].

Пример 2

«Исследование случаев послеродовой депрессии в регионе выявило, что распространенность этого состояния составляет 19,8%. Предположив, что депрессия возникает у 20% матерей, родивших детей с нормальной массой тела, при отношении шансов, равном 3 для матерей маловесных детей, пришли к выводу о необходимости набора 72 участников в исследование „случай-контроль“ (1 „контроль“ на 1 „случай“) для достижения мощности исследования 80% и статистической значимости 5%» [74].

Пояснение

Исследование должно быть достаточно крупным, чтобы получить точечную оценку с достаточно узким доверительным интервалом (*confidence interval*) и убедительно ответить на вопрос, поставленный авторами работы. Большой размер выборки необходим, чтобы отличить слабые связи от отсутствия таковых. Небольшие исследования часто дают ценную информацию, но широкие доверительные интервалы могут указывать на то, что эта

информация вносит меньший вклад в современные знания по сравнению с исследованиями, предоставляющими оценки с более узкими доверительными интервалами. Кроме того, небольшие исследования, демонстрирующие «интересные» или «статистически значимые» связи, публикуются чаще, чем такого же размера исследования без каких-либо «значимых» результатов. Хотя такие работы могут сигнализировать о первых шагах к важному открытию, читатели должны быть осведомлены об их потенциальных недостатках.

Важность определения необходимого размера выборки (*sample size*) в наблюдательных исследованиях зависит от контекста. Если осуществляется анализ данных, которые уже доступны и были получены для других целей, основной вопрос — даст ли анализ данных результаты с достаточной статистической точностью (*statistical precision*), чтобы внести существенный вклад в литературу. Соображения относительно размера выборки в таких случаях не имеют принципиального значения. Формально предварительный расчет размеров выборки может быть полезен, когда планируется новое исследование [75, 76]. Такие расчеты связаны с большей неопределенностью, чем предполагает одно число, которое обычно указывается. Например, оценки частоты наступления интересующего события или другие предположения, важные для расчетов, обычно неточны, если не сказать гипотетичны [77]. Точность, достигаемая при окончательном анализе, не может быть спрогнозирована заранее, так как может снижаться в результате включения вмешивающихся факторов в многомерный анализ [78] вместе с точностью измерения ключевых переменных [79] и при исключении из анализа отдельных участников.

Лишь немногие эпидемиологические исследования содержат данные о размерах выборки [4, 5]. Мы поддерживаем авторов в их стремлении описать надлежащим образом расчет размера выборки, если таковой проводили. В других ситуациях уместно будет указать соображения, определившие размер выборки (например, доступная выборка фиксированных размеров, как в примере 1, упомянутом выше). Если наблюдательное исследование было прервано до получения статистически значимых результатов, читателям необходимо сообщить об этом. Не стоит запугивать читателей обоснованием размера исследования (*study size*), выполненным после его завершения, или ретроспективными расчетами его мощности [77]. С точки зрения читателя, доверительный интервал хорошо описывает достигнутую в итоге статистическую точность исследования. Необходимо понимать, что доверительные интервалы отражают лишь статистическую неопределенность, а не всю неопределенность, которая может присутствовать в исследовании (см. п. 20).

11. Количественные переменные.

Укажите, какие количественные переменные были использованы в анализе и, если применимо, — какие категории (группы) на основании этих переменных были выбраны и почему

Пример

«Пациенты с оценкой по шкале комы Глазго (ШКГ) менее 8 баллов считаются тяжелотравмированными. Оценка 9 баллов и более говорит о менее опасных повреждениях мозга. Мы оценивали связь оценки по ШКГ этих двух категорий с наступлением смерти пациентов в течение 12 мес после повреждения» [80].

Пояснение

Именно исследователи выбирают, как собирать и анализировать количественные данные о воздействии, модификаторах эффекта и вмешивающихся факторах. Например, они могут разбить область значений непрерывной переменной воздействия (*continuous exposure variable*) на несколько интервалов, создав тем самым новую, категориальную переменную (*categorical variable*) (см. вставку 4). Выбор способа группировки данных может оказать существенное влияние на последующий анализ [81, 82]. Советуем авторам объяснять, почему и как группировали количественные данные, в том числе указывать количество категорий, точки разделения (*cut-points*), среднее арифметическое значение или медиану для каждой из групп. Если данные описываются в форме таблицы, для каждой категории необходимо указать число «случаев», «контролей», лиц, подвергшихся воздействию (*persons at risk*), человеко-время для периода воздействия (*person-time at risk*). Таблицы не должны включать лишь оценки эффективности или результаты подбора модели.

Исследователи могут анализировать воздействие как непрерывное, чтобы сохранить максимум информации. При этом необходимо понимать характер влияния воздействия на исход. Поскольку это влияние может быть по ошибке автоматически принято как линейное, все отклонения от линейной зависимости должны быть изучены. Необходимо упомянуть альтернативные модели, применимость которых для анализа авторы изучали (логарифмическое преобразование, возведение в квадрат или сглаживание). Существуют несколько методов для анализа связей в случае нелинейной зависимости между воздействием и исходом [82–84]. Кроме того, повысить информативность исследования поможет одновременное представление результатов анализа и непрерывных и сгруппированных данных количественного показателя воздействия, представляющего основной интерес.

В недавно опубликованном обзоре было показано, что в двух третях статей по эпидемиологии изучали количественные переменные воздействия (*quantitative exposure variables*) [4]. В 42 статьях из 50 (84%) переменные были сгруппированы в несколько упорядоченных категорий, но часто без какого-либо обоснования сделанного выбора. В 15 статьях сообщалось об использовании линейных ассоциаций для моделирования непрерывного воздействия, но только 2 из них содержали результаты проверки на линейность. В другом обзоре литературных источников по психологии дихотомия была обоснована в 22 статьях из 110 (20%) [85].

Вставка 4. Группировка данных

Непрерывные данные могут быть разбиты на интервалы (*grouping*) по нескольким причинам [86]. При сборе данных, возможно, лучше использовать порядковую переменную (*ordinal variable*), чем искать искусственно созданную непрерывную меру воздействия, основанную на воспоминаниях за несколько лет. Категории также могут быть уместны в презентациях, например, для представления всех переменных в одном стиле или для демонстрации зависимости «доза-ответ».

Данные можно группировать для упрощения анализа, к примеру чтобы избежать предположения о линейности. Однако при группировании данных теряется информация, следовательно, может снизиться статистическая мощность (*statistical power*) [87], особенно если авторы прибегают к дихотомии [82, 85, 88]. Группировка значений

вмешивающегося фактора может привести к появлению остаточного искажения (*residual confounding*), в результате которого влияние этой переменной останется нескорректированным (см. вставку 5) [62, 89]. Увеличение числа категорий может уменьшить потери статистической мощности и остаточное искажение, что особенно уместно в крупных исследованиях. В небольших исследованиях могут использоваться несколько групп из-за ограниченного количества данных.

Исследователи могут определять точки разделения (*cut-points*) для выделения категорий на основе значений, часто используемых в диагностике и прогнозировании в силу их практичности, или обосновывая свой выбор статистически. Можно, например, выбрать равное количество участников в каждой группе с помощью квантилей [90]. С другой стороны, можно получить более полное представление о связи с исходом, выбрав группы с крайними значениями анализируемого показателя, при этом средняя группа (группы) должна быть больше, чем крайние [91]. В исследованиях «случай-контроль» предпочтительна группировка данных исходя из значений показателя в контрольной группе, предназначенной для описания исходной популяции (*source population*). Если точки разделения на группы выбраны из нескольких альтернативных вариантов, но уже после завершения исследования, читателей следует проинформировать об этом. В частности, если точки разделения были выбраны, чтобы минимизировать *p*-значение, истинная сила связи (*strength of an association*) будет преувеличена [81].

При анализе переменных, полученных в результате группирования данных, важно учитывать их исходно непрерывную природу. Например, можно исследовать возможную тенденцию изменения риска в упорядоченных группах. Общий подход — изучать ранги групп как непрерывную переменную. Такая линейность будет приближаться к фактической линейной зависимости, если категории имеют одинаковый интервал (например, возрастные группы с интервалом в 10 лет), но не иначе. D. Il'yasova и соавт. [92] рекомендуют представлять категориальные и непрерывные оценки эффекта со стандартными ошибками, чтобы облегчить метаанализ, равно как и представить ценную информацию о зависимости «доза-ответ». Один анализ может быть источником для другого, и ни один из них не свободен от допущений. Авторы часто игнорируют упорядочение категориальных переменных и рассматривают оценки (и *p*-значения) отдельно для каждой категории в сравнении с референсной категорией. Это может быть уместным при описании, но реальная тенденция к изменению риска по группам может остаться незамеченной. Если такая тенденция обнаружена, доверительный интервал для оценки зависимости одной переменной от другой (*confidence interval for a slope*) будет показателем значимости наблюдения.

12. Статистические методы

12А. Опишите все статистические методы, включая использованные для контроля влияния вмешивающихся факторов

Пример

«Скорректированный относительный риск рассчитывали, используя тест Mantel – Haenszel с целью оценки влияния возраста или пола в сравниваемых группах. Рассчитывали также 95% доверительный интервал скорректированного относительного риска, используя дисперсию, как это было описано в работе S. Greenland и соавт.» [93].

Пояснение

Не существует единственного корректного метода статистического анализа, напротив, есть несколько возможных методов решения одного и того же вопроса, исходя из различных предположений. Поэтому авторы должны предварительно определить тип анализа по крайней мере основных показателей исследования (*primary study objectives*) и зафиксировать его в протоколе. Часто необходим дополнительный анализ вместо или наряду с изначально запланированным. Составляя отчет об исследовании, авторы должны разъяснить читателям, необходимость каких вариантов анализа была определена в ходе проверки данных. Несмотря на то, что различие между запланированным и разведочным (*exploratory*) анализами может быть нечетким, авторам следует разъяснить причины проведения последнего.

Если сравниваемые группы различаются по какому-либо признаку, необходимо проводить коррекцию по потенциально вмешивающимся факторам путем стратификации или с помощью многомерной регрессии (см. вставку 5) [94]. Часто выбор типа регрессионного анализа определяется дизайном исследования. Например, метод регрессии пропорциональных рисков по Коксу (*Cox proportional hazard regression*) обычно используется в когортных исследованиях [95], логистическая регрессия (*logistic regression*) часто становится методом выбора в исследованиях «случай-контроль» [96, 97]. Аналитики должны представить полное описание особенностей процедуры отбора переменных, а не только результаты для окончательной модели [98, 99]. Следует описать результаты сравнения моделей, проведенного для сокращения списка потенциальных вмешивающихся факторов, включаемых в окончательную модель. Даже если одна или две переменные вызывают большую часть очевидных искажений (*confounding*), читатели должны об этом знать. Нестандартные или новые статистические подходы должны быть подкреплены ссылками. Также необходимо указать использованное статистическое программное обеспечение. В качестве руководящего принципа рекомендуем следующее: статистические методы должны быть описаны настолько детально, чтобы квалифицированный читатель при доступе к исходным данным мог проверить результаты исследования [100].

В эмпирическом исследовании только 93 статьи из 169 (55%), представляющие оценки с поправкой на вмешивающиеся факторы, содержали четкую информацию о том, каким образом непрерывные переменные и переменные с множеством категорий были включены в статистическую модель [101]. Другое исследование показало, что среди 67 статей, в которых статистический анализ был выполнен с учетом вмешивающихся факторов, большинство не содержало разъяснений того, как авторы выбирали эти факторы [4].

Вставка 5. Влияние вмешивающихся факторов

Влияние вмешивающихся факторов приводит к искажению эффектов. Может показаться, что исследование либо подтверждает наличие связи между воздействием и риском возникновения заболевания, либо ее опровергает. В действительности кажущаяся связь или ее отсутствие обусловлены другим фактором, который определяет возникновение заболевания и в то же время связан с воздействием. Этот фактор называется «вмешивающимся фактором» или «конфаундером», который приводит к неверной оценке потенциальной «причинно-следственной» связи с воздействием. Например, если женщинам

среднего возраста, у которых повышается артериальное давление, оральные контрацептивы назначаются реже, то простое сравнение частоты сердечно-сосудистых заболеваний между теми, кто принимает контрацептивы, и теми, кто их не принимает, может создать ложное представление о том, что контрацептивы защищают от болезней сердца.

Исследователям следует заранее подумать о потенциальных вмешивающихся факторах. Если предусмотреть их влияние, предварительно изучив всю необходимую информацию, дизайн исследования будет более обоснованным, а собранные данные — полными. Для коррекции влияния вмешивающихся факторов можно использовать ограничение (*restriction*) или подбор пар (*matching*). В приведенном выше примере количество участников исследования может быть ограничено женщинами, не подверженными влиянию вмешивающегося фактора — повышенного артериального давления. Подбор пар по значениям артериального давления также возможен, но нежелателен (см. вставку 2). Чтобы уменьшить влияние вмешивающихся факторов при анализе данных, исследователи могут прибегнуть к стратификации или многомерному анализу. Стратификация заключается в разделении данных на страты (категории) для вмешивающегося фактора (например, страты артериального давления), оценивании связей внутри каждой страты и вычислении общей оценки связи как средневзвешенного значения по всем слоям. Многомерный анализ дает тот же результат, но позволяет учитывать большее количество переменных одновременно. Этот метод более гибкий, но может повлечь за собой ряд дополнительных предположений о математической форме связи между воздействием и заболеванием.

Учет вмешивающихся факторов имеет решающее значение в наблюдательных исследованиях, но у читателей не должно складываться впечатление, что анализ, скорректированный в этом отношении, устанавливает причинно-следственные связи (*association*). Искажение результатов может быть обусловлено еще и остаточным влиянием вмешивающихся факторов (искажение, которое не удалось скорректировать [102]; *residual confounding*), случайной ошибкой выборки (*random sampling error*), систематической ошибкой отбора (*selection bias*) или ошибкой информации (*information bias*) (см. вставку 3).

12Б. Опишите все методы, использованные для изучения подгрупп и взаимодействий

Пример

«Половые различия в восприимчивости к трем факторам риска, связанным с образом жизни, были изучены путем тестирования биологического взаимодействия согласно K.J. Rothman: создали новую композитную переменную с 4 категориями (a^-b^- , a^-b^+ , a^+b^- , a^+b^+) для пола и дихотомической переменной изучаемого воздействия, где a^- и b^- означают отсутствие воздействия. ОР рассчитывали для каждой категории, делая поправку на возраст. Эффект взаимодействия определяли как отклонение от аддитивности абсолютных эффектов и рассчитывали избыточный ОР вследствие взаимодействия (ИОР):

$$\text{ИОР} = \text{ОР}(a^+b^+) - \text{ОР}(a^-b^+) - \text{ОР}(a^+b^-) - 1,$$

где $\text{ОР}(a^+b^+)$ — относительный риск среди тех, кто подвержен воздействию обоих факторов; $\text{ОР}(a^-b^-)$ — референсная категория ($\text{ОР} = 1,0$).

95% доверительный интервал рассчитывали, как предложено D.W. Hosmer и S. Lemeshow. Значение ИОР, равное 0, означало отсутствие взаимодействия» [103].

Пояснение

Как будет подробно обсуждено ниже (см. п. 17), много вопросов вызывают применимость и ценность анализа в ограниченных подгруппах исследуемой популяции [4, 104]. Тем не менее, анализ в подгруппах проводится часто [4]. Читателей необходимо уведомить о том, какие анализы в подгруппах были запланированы заранее, а какие проводились исходя из полученных данных. Также важно разъяснить, какие методы были использованы для выявления различий в величине эффектов или связей между группами (см. п. 17).

О взаимодействии («модификации эффекта») говорят, когда один фактор изменяет эффект другого. Совместное действие 2 факторов можно охарактеризовать двумя способами: используя аддитивную шкалу в терминах разности риска или мультипликативную шкалу — в терминах относительного риска (см. вставку 8). Многие авторы и читатели могут иметь собственные предпочтения в отношении того, как анализировать взаимодействия. Тем не менее, им может быть интересно узнать, в какой степени совместный эффект воздействий отличается от отдельных эффектов. Все согласны с тем, что аддитивная шкала, в которой используются абсолютные риски, больше подходит для общественного здравоохранения и принятия клинических решений [105]. Какой бы ни была точка зрения, она должна быть четко разъяснена читателям, как это сделано в приведенном выше примере [103]. Наиболее информативной может оказаться схема, представляющая отдельные эффекты обоих воздействий и их совместный эффект относительно отсутствия воздействия. Подобная схема приводится в примере п. 17, а расчеты по разным шкалам — во вставке 8.

12В. Объясните, как устраняли последствия отсутствующих (неполных) данных

Пример

«Наш анализ неполных данных основывался на допущении о пропусках данных вследствие случайных причин (*missing at random*; MAR). Для множества многомерных импутаций (подстановки значений) мы использовали метод MICE (*multivariate imputation by chained equations*), реализованный в пакете STATA. Независимо анализировали 10 копий данных, каждая с подстановкой взамен отсутствующих значений, с помощью многомерной логистической регрессии. Мы усреднили полученные оценки переменных для получения одной средней оценки и скорректировали стандартную ошибку в соответствии с правилами D.B. Rubin» [106].

Пояснение

Отсутствующие данные — обычное явление в наблюдательных исследованиях. Разосланные участникам исследования опросники не всегда заполняются целиком, участники пропускают контрольные визиты, источники рутинно собираемых данных и клинические базы данных часто неполны. Несмотря на это, немногие статьи подробно описывают проблему отсутствующих данных [5, 107]. Существуют несколько подходов, которые можно использовать для решения данной проблемы. Их преимущества и недостатки описаны во вставке 6. Мы советуем авторам указать количество отсутствующих данных для каждой из исследуемых переменных (воздействие, исход, вмешивающиеся факторы) на каждом этапе анализа. При описании «потока» участников в ходе исследования авторы должны указать причины отсутствия данных, если это возможно, и указать число участников, исключенных из-за отсутствия данных (см. п. 13). Для анализа, учитываю-

щего отсутствующие данные, следует описать его характер (например, множественные импутации) и сделанные допущения (например, пропуск данных вследствие случайных причин) (см. вставку 6).

Вставка 6. Отсутствующие (неполные) данные: проблемы и способы их решения

Общепринятый подход — ограничить исследование участниками, в отношении которых имеются полные данные по всем переменным для проведения конкретного анализа. Хотя такой анализ «завершенных случаев» зачастую не подвержен систематическим ошибкам, он может быть таковым и всегда будет неэффективным [108]. Систематическая ошибка возникает, если участники с отсутствующими данными нетипичны для всей выборки, а неэффективность — вследствие уменьшения размера выборки.

Использование данных последнего наблюдения для повторных измерений может со временем привести к искажению тенденций, если участники с высокой вероятностью определенного исхода выборочно исключаются из анализа [109]. Добавление показателей отсутствующей категории для вмешивающегося фактора может увеличить остаточное искажение [107]. Метод импутаций, при котором вместо отсутствующего значения указывается предполагаемое или вычисленное значение, может привести к ослаблению или преувеличению исследуемой связи, а без использования сложных методов, описанных ниже, — к слишком малым стандартным ошибкам.

D.B. Rubin разработал типологию проблем, связанных с пропуском данных, основанную на модели вероятности отсутствия наблюдения [108, 110]. Отсутствие данных описывается как полностью случайное (*missing completely at random*; MCAR), если вероятность отсутствия конкретного наблюдения не зависит от значения какой-либо исследуемой переменной или переменных; как случайное (*missing at random*; MAR), если вероятность того, что наблюдения отсутствуют, не зависит от фактических значений отсутствующих данных. К примеру, если предположить, что у детей младшего возраста чаще отмечаются неполные данные спирометрического обследования, вероятность этого не будет связана с истинной ненаблюдаемой функцией легких после поправки с учетом возраста обследуемых. В этом случае отсутствующие значения измерения функции легких будут считаться MAR в статистических моделях, учитывающих возраст. Отсутствие данных может быть неслучайным (*missing not at random*; MNAR), если вероятность этого зависит от пропущенного значения даже после учета имеющихся данных. В случае MNAR для большей убедительности выводы исследования необходимо дополнить разъяснениями того, что привело к потере данных.

Методы работы с данными категории MAR делятся на три обширных класса [108, 111]: вероятностные подходы [112], взвешенные оценки [113] и множественные импутации [111, 114]. Третий подход — наиболее гибкий и часто используемый, особенно если несколько переменных имеют пропущенные значения [115]. Результаты, полученные с использованием любого из этих подходов, следует сравнить с результатами анализа «завершенных случаев» и обсудить важные различия. Правдоподобность предположений, сделанных при анализе пропущенных данных, как правило, не может быть подтверждена или опровергнута. В частности, невозможно доказать, что пропущенные данные относятся к категории MAR, а не MNAR, поэтому в таких исследованиях рекомендуется проводить анализ чувствительности (*sensitivity analysis*) (см. п. 12Д и 17).

12Г. Когортное исследование. Если применимо, опишите, как решали проблему выбывших из-под наблюдения

Пример

«При проведении лечебных программ с активным наблюдением выявили, что у пациентов, выбывших из-под наблюдения, и тех, кто находился под наблюдением в течение 1 года, исходное количество CD4-клеток было схожим (медиана — 115 и 123 клетки/мкл). Среди пациентов, проходивших программу без активного контроля и потерянных для наблюдения, количество CD4-клеток было значительно ниже, чем среди тех, кто оставался под наблюдением (медиана — 64 и 123 клетки/мкл). <...> Данные лечебной программы с пассивным контролем результатов были исключены из последующего анализа» [116].

Пояснение

При анализе данных когортных исследований используют таблицы смертности или иные подходы, основанные на человеко-времени наблюдения и времени до развития изучаемого заболевания. Предполагается, что среди лиц, у которых по окончании периода наблюдения не отмечали признаков заболевания, время наблюдения не связано с вероятностью развития исхода. Такое предположение будет верным, если период наблюдения заканчивается определенной датой или по достижении определенного возраста. Если участники прекращают участие в исследовании до наступления этой даты, речь идет о выбывании из-под наблюдения (*loss to follow-up*). Достоверность (*validity*) исследования снижается, если выборочно выбывают участники, подвергшиеся воздействию, или пациенты с более высоким риском развития заболевания (цензурирование информации; *informative censoring*). В приведенном выше примере выбывавшие из-под наблюдения пациенты, получавшие лечение по программе, не предусматривавшей активного контроля, имели меньше CD4-хелперов, чем те, за кем продолжали наблюдать, и, следовательно, имели более высокий риск летального исхода [116].

Важно проводить различие между пациентами, завершившими исследование и выбывшими из него. К сожалению, статистические программы обычно не различают эти ситуации и в обоих случаях автоматически обрывают («цензурируют») время отслеживания исходов в момент окончания наблюдения. Поэтому исследователям необходимо решить, желательно еще на этапе планирования исследования, как поступить с данными о пациентах, выбывших из-под наблюдения. Если потери невелики, исследователи могут исключить из анализа данные о пациентах, не завершивших наблюдение, или обрабатывать эти данные, предполагая, что участники умерли или к моменту выбывания из-под наблюдения, или к окончанию исследования. Советуем авторам указывать, сколько пациентов выбыло из-под наблюдения и какая стратегия цензурирования данных была использована.

12Г. Исследование «случай-контроль». Если применимо, объясните, как проводили подбор (*matching*) «случаев» и «контролей»

Пример

«Для сравнения пациентов с деменцией и подобранных им в пары «контролей» с целью оценки факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, развития спонтанной эмболии сосудов мозга, поражения сонных артерий и артериовенозных шунтов использовали тест McNemar, парный *t*-тест и условную логистическую регрессию» [117].

Пояснение

В исследованиях «случай-контроль» с индивидуальным подбором пар определение отношения шансов без учета факта подбора обычно приводит к смещению оценок к единице (см. вставку 2). Поэтому зачастую необходим парный анализ (*matched analysis*). Интуитивно это можно представить как стратифицированный анализ, где каждый случай рассматривается как одна страта для своих «контролей». Анализ основывается на предположении, что «случаи» подвергаются воздействию чаще, чем «контроли», несмотря на то, что они одинаковы по признаку, по которому проводится подбор. Исследователи могут проводить такой стратифицированный анализ, используя метод Mantel – Haenszel для таблиц 2×2 . В его простейшем варианте отношение шансов становится отношением пар, дискордантных по оказываемому на них воздействию. Если подбор происходит по таким универсальным характеристикам, как пол или возраст, нет необходимости в индивидуальном («пациент к пациенту») анализе, достаточно простого анализа по категориям пола и возраста [50]. Для других переменных, используемых для подбора пар, таких как соседство, родство или дружба, каждый подобранный набор «случаев» и «контролей» необходимо рассматривать как отдельную страту.

В исследованиях с индивидуальным подбором пар наиболее широко используется метод условной логистической регрессии: каждый «случай» и его «контроли» рассматриваются вместе. Этот метод необходим, когда число «контролей» для разных «случаев» неодинаково и когда кроме переменных, используемых для подбора пар, есть и другие переменные, которые необходимо использовать для коррекции. Для того чтобы читатели могли решить, был ли дизайн исследования с подобранными парами (*matched design*) принят в расчет при анализе, рекомендуем авторам детально описывать примененные статистические методы анализа данных. Если учет подбора пар мало влияет на полученные оценки, авторы могут прибегнуть к анализу, используемому для сравнения независимых выборок.

12Г. Одномоментное исследование.

Если применимо, опишите аналитические методы, учитывающие стратегию формирования выборки

Пример

«Стандартную ошибку рассчитывали, используя метод разложения Тейлора для оценки выборочной ошибки при комплексном дизайне выборки. <...> Выявили, что общее влияние дизайна исследования для диастолического артериального давления составило 1,9 у мужчин и 1,8 у женщин, для систолического артериального давления — 1,9 и 2,0 соответственно» [118].

Пояснение

В большинстве одномоментных исследований используется предварительно описанная стратегия формирования выборки (*sampling strategy*) из исходной популяции (*source population*). Стратегия может быть более сложной, чем простой случайный отбор. Она может включать несколько этапов, в том числе кластеризацию участников (например, по районам или деревням). Пропорциональная стратификация может гарантировать правильное представление подгрупп с определенной характеристикой. Непропорциональная стратификация может быть полезной для дополнительной выборки подгруппы, представляющей особый интерес.

Оценка связей в комплексной выборке может быть более или менее точной, чем в простой случайной выборке. Критерии точности, такие как стандартная ошибка или доверительный интервал, должны быть представлены с учетом эффекта дизайна (*design effect*), т.е. показателя отношения, который описывает, насколько точным будет исследование, если используется более сложная стратегия вместо простого случайного отбора [119]. Большинство сложных методик формирования выборки исследования приводят к снижению точности, в результате чего эффект дизайна превышает единицу.

Советуем авторам четко описать методы, используемые для коррекции данных в комплексных стратегиях формирования выборки, что поможет читателям понять, как выбор метода создания выборки влияет на точность получаемых оценок. Например, при кластерной выборке неявный компромисс между более легким методом сбора данных и потерей точности очевиден, если авторы сообщают о влиянии дизайна. В приведенном выше примере расчеты показывают, что влияние дизайна составило 1,9 для мужчин. Это демонстрирует, что необходимый размер выборки должен быть в 1,9 раза больше, чем при простом случайном отборе для получения оценок аналогичной точности.

12Д. Опишите использованные анализы чувствительности

Пример

«Поскольку в исследовании оказалась высокой доля отсутствующих данных по причине смерти участников (38 из 148; 25,7%) по сравнению с выжившими (15 из 437; 3,4%) <...>, это могло привести к возникновению систематической ошибки. Поэтому мы провели анализ чувствительности. Предположили, что доля женщин, принимающих оральные контрацептивы (19,1% среди умерших, 11,4% среди выживших), в исследуемой группе может быть применима к популяции в целом. Далее учитывали два крайних сценария: либо все подвергнутые воздействию и выбывшие из-под наблюдения принимали контрацептивы второго поколения, либо все — третьего» [120].

Пояснение

Анализ чувствительности или устойчивости результатов исследования к изменениям исходных условий (*sensitivity analyses*) помогает исследователям понять, согласуются ли основные результаты исследования с теми, что могли бы быть получены при использовании альтернативных подходов к анализу данных или допущений [121]. Таким образом можно оценить влияние на результат критериев включения в анализ, вариантов определений воздействия и исхода [122], вмешивающихся факторов, отсутствующих данных [120, 123], возможных систематических ошибок отбора, неточного и неодинакового определения воздействия, заболеваний и других переменных, выбора методов анализа, например обработки количественных переменных (см. п. 11). Для создания моделей одновременного влияния нескольких систематических ошибок или допущений все чаще используются более сложные методы [124–126].

В 1959 г. J. Cornfield и соавт. продемонстрировали, что относительный риск возникновения рака легких у курильщиков по сравнению с некурящими равен 9, и совершенно невероятно, чтобы это могло объясняться другими вмешивающимися факторами, поскольку таковые должны были бы встречаться у курильщиков минимум в 9 раз чаще, чем среди некурящих [127]. Этот анализ не исклю-

чил возможности наличия такого фактора, но определил, какой должна быть распространенность такого фактора. Аналогичный подход недавно был использован для выявления правдоподобных вмешивающихся факторов, объясняющих связь между возникновением лейкемии у детей и проживанием вблизи линий электропередач [128]. В общем анализ чувствительности может использоваться для определения степени влияния вмешивающихся факторов (*degree of confounding*), систематических ошибок отбора (*selection bias*) или ошибок информации (*information bias*). Важным и, возможно, недостаточно признанным является использование анализа чувствительности в случае, когда исследование демонстрирует незначительную связь между воздействием и исходом либо ее отсутствие, с целью выявления действия вмешивающихся факторов или систематических ошибок, смещающих результаты в сторону нуля.

Результаты

Раздел «Результаты» должен содержать описание обнаруженных фактов: от набора участников исследования, описания выборки исследования до основных результатов и дополнительных анализов. Здесь не должно быть интерпретаций и рассуждений, отражающих взгляды и мнения авторов.

13. Участники

13А. Укажите количество лиц на каждом этапе исследования: число потенциально подходящих для участия в исследовании, обследованных на предмет соответствия критериям отбора, допущенных к участию, включенных в исследование, завершивших последующее наблюдение, а также участников, чьи результаты были проанализированы

Пример

«Из выборки 105 отдельно расположенных баров и таверн 13 заведений больше не работали, 9 располагались при ресторанах, оставшиеся 83 отвечали условиям отбора. Собственникам 22 баров не удалось дозвониться после 6 и более попыток. Собственники 36 баров отказались участвовать в исследовании. <...> В 25 барах и тавернах, принявших участие в исследовании, состояли в штате 124 бармена, 67 из них как минимум 1 раз в неделю работали в дневную смену. Из числа последних 54 бармена (81%) были полностью проинтервьюированы в начале исследования и прошли спирометрию, 53 из них (98%) завершили период наблюдения» [129].

Пояснение

Детальная информация о том, как происходил набор участников в исследование, важна по нескольким причинам. Включенные в исследование часто по разным причинам отличаются от целевой популяции (*target population*), к которой применяются результаты исследования. Это может привести к оценкам распространенности (*prevalence*) и инцидентности (*incidence*), которые не отражают положение дел в целевой популяции. Например, лица, соглашающиеся участвовать в почтовом опросе об особенностях сексуального поведения, посещающих церковь реже, придерживаются менее консервативных взглядов на секс и получили первый сексуальный опыт в более раннем возрасте, а также с большей вероятностью курят сигареты и употребляют алкоголь, чем лица, отказавшиеся участвовать в таком исследовании [130]. Эти различия позволяют предположить, что в ходе почтового опроса можно переоценить сексуальный либе-

рализм и активность популяции. Такая систематическая ошибка отклика (*response bias*) (см. вставку 3) может исказить связь воздействия и заболевания, если эта связь различается у подходящих для включения в исследование и включенных в него. Другой пример: связь между ранним материнством и возникновением лейкемии у потомства, продемонстрированная в нескольких исследованиях «случай-контроль» [131, 132], объяснялась несопоставимостью молодых женщин в группах «случаи» и «контроли». Юные матери здоровых детей были менее склонны участвовать в исследованиях, чем те, чьи дети болели [133]. Хотя низкий уровень участия не обязательно ставит под сомнение достоверность (*validity*) исследования, прозрачность информации об участии и причинах неучастия имеет важное значение. Кроме того, поскольку не существует универсального определения таких понятий, как «доля приглашенных участвовать» (*participation rate*), «доля согласившихся участвовать» (*response rate*), «доля завершивших наблюдение» (*follow-up rate*), необходимо пояснять читателям, как авторы рассчитывали эти показатели [134].

В идеале исследователи должны проводить подсчет числа индивидуумов на каждом этапе набора участников: от определения целевой популяции до включения данных об участнике в анализ. В зависимости от типа исследования может потребоваться подсчет числа потенциально подходящих участников (*potentially eligible*), проверенных на соответствие критериям отбора (*assessed for eligibility*), признанных подходящими для участия (*to be eligible*), включенных в исследование (*included in the study*), прошедших обследование (*examined*), продолживших участие (*followed up*) и включенных в анализ (*included in the analysis*). Если выборка участников исследования формируется в 2 и более стадии (многоступенчатый отбор), как это произошло в описанном выше примере, может потребоваться информация о составе выборки на каждом из этапов. В исследованиях «случай-контроль» мы советуем авторам описывать «поток» (последовательность и результаты формирования выборки) участников отдельно для групп «случаев» и «контролей» [135]. Иногда «контроли» отбираются из нескольких источников, например, госпитализированные пациенты и обитатели домов престарелых. В этом случае рекомендуем отдельно подсчитывать число участников каждого типа. S.H. Olson и соавт. разработали полезные рекомендации по составлению отчетов о подборе «контролей» путем случайного обзвона и применения других методов [136].

Недавний обзор эпидемиологических исследований, опубликованный в 10 журналах по общей эпидемиологии, общественному здравоохранению и медицине, показал, что некоторая информация об участии была предоставлена в 47 исследованиях «случай-контроль» из 107 (59%), 49 когортных исследованиях из 154 (32%) и 51 одномоментном исследовании из 86 (59%) [137]. В двух других обзорах литературы было также показано, что публикуемые сведения об участии или неучастии в эпидемиологических исследованиях были неполными либо отсутствовали вовсе [4, 5]. Наконец, есть свидетельства того, что участие в эпидемиологических исследованиях могло снизиться в последние десятилетия [137, 138], что свидетельствует о необходимости прозрачной отчетности [139].

13Б. Укажите причины выбывания на каждом этапе исследования

Пример

«Основными причинами не включения были тяжелая болезнь или смерть потенциального участника до про-

ведения интервью (30% в группе „случаев“, менее 1% в группе „контролей“), неполучение ответа (2% в группе „случаев“, 21% в группе „контролей“), отказ от участия (10% в группе „случаев“, 29% в группе „контролей“) и другие причины (отказ от сотрудничества с консультантом или врачом общей практики, незнание английского языка, психические нарушения) (7% в группе „случаев“, 5% в группе „контролей“)» [140].

Пояснение

Раскрытие причин невключения, а также прекращения участия в исследовании или исключения информации об участниках из статистического анализа помогает читателям прийти к заключению, репрезентативна ли выборка исследования (*study population*) целевой популяции (*target population*) и был ли риск возникновения систематической ошибки. Например, в опросе о здоровье неучастие в силу причин, не относящихся к состоянию здоровья (например, неполучение письма-приглашения из-за неверно указанного адреса), может влиять на точность оценок, но почти наверняка не приведет к систематической ошибке. В противоположность этому, если многие уклонятся от участия в опросе из-за болезни или, наоборот, из-за ощущения себя здоровыми, это может привести к переоценке или недооценке распространенности проблем со здоровьем в популяции.

13B. Рассмотрите возможность использования потоковой диаграммы

Пример

См. рисунок.

Пояснение

Информативная и хорошо структурированная потоковая диаграмма (как в примере выше) помогает сделать информацию более доступной и легко читаемой, чем подробное описание в тексте [142]. Диаграмма может включать основные результаты, такие как число основных исходов. Хотя мы рекомендуем использовать потоковую диаграмму, в частности, для сложных наблюдательных исследований, мы не предлагаем для нее конкретный формат.

14. Описательные данные

14A. Охарактеризуйте участников исследования (например, укажите демографические, клинические, социальные характеристики).

Приведите данные о воздействиях и потенциальных вмешивающихся факторах

Пример

См. табл. 2.

Пояснение

Описание участников и изучаемого воздействия необходимо читателям для того, чтобы судить об обобщаемости (*generalisability*) результатов. Информация о потенциальных вмешивающихся факторах, включающая описание способов их измерения, влияет на суждение о достоверности исследования (*study validity*). Мы советуем авторам описывать непрерывные переменные для каждой группы исследования, указывая среднее арифметическое и стандартное отклонение или, в случае асимметричного распределения, медиану и перцентильный разброс (например, 25-й и 75-й перцентили). Переменные, включающие небольшое число упорядоченных категорий (например,

стадии заболевания от I до IV), не должны быть представлены в виде непрерывных переменных, лучше указывать число и долю для каждой категории (см. вставку 4). В исследованиях с группами сравнения описательные характеристики и числа должны приводиться для каждой группы, как в примере выше.

Расчетные величины, такие как стандартная ошибка и доверительный интервал, не должны использоваться для описания вариативности характеристик, а в описательных таблицах не следует приводить результаты статистических тестов. Кроме того, *p*-значения не подходят для отбора вмешивающихся факторов с целью коррекции анализа; даже небольшое различие групп в распределении значений фактора, который сильно влияет на исход, может быть важным [144, 145].

В когортных исследованиях может оказаться полезным документировать, как воздействие влияло на другие характеристики и вмешивающиеся факторы. Авторы могут представить эту информацию в таблице со столбцами для двух или более категорий воздействия, что позволит судить о разнице вмешивающихся факторов между этими категориями.

В исследованиях «случай-контроль» суждение о потенциальных вмешивающихся факторах не может выноситься на основании сравнения «случаев» и «контролей». Лица, включенные в контрольную группу, представляют исходную популяцию (*source population*) и обычно отличаются от группы «случаев» по многим аспектам. Например, в исследовании, посвященном оральным контрацептивам и инфаркту миокарда, молодые женщины с инфарктом миокарда отличались более высокой концентрацией холестерина, курением, отягощенным семейным анамнезом, чем участницы группы «контролей» [146]. Это не влияло на оценку воздействия оральных контрацептивов, в том числе потому, что при прописывании этих лекарственных средств не руководствовались наличием факторов риска, поскольку их оценку проводили после развития инфаркта (см. вставку 5). В исследованиях «случай-контроль» эквивалент сравнения подвергшихся и не подвергавшихся воздействию на наличие вмешивающихся факторов (как это делается в когортных исследованиях) может быть достигнут путем изучения исходной для случаев популяции: если контрольная группа достаточно велика и представляет исходную популяцию, подвергшиеся и не подвергавшиеся воздействию «контроли» можно сравнить на наличие потенциальных вмешивающихся факторов [121, 147].

14B. Для каждой из анализируемых переменных укажите количество участников с пропущенными данными

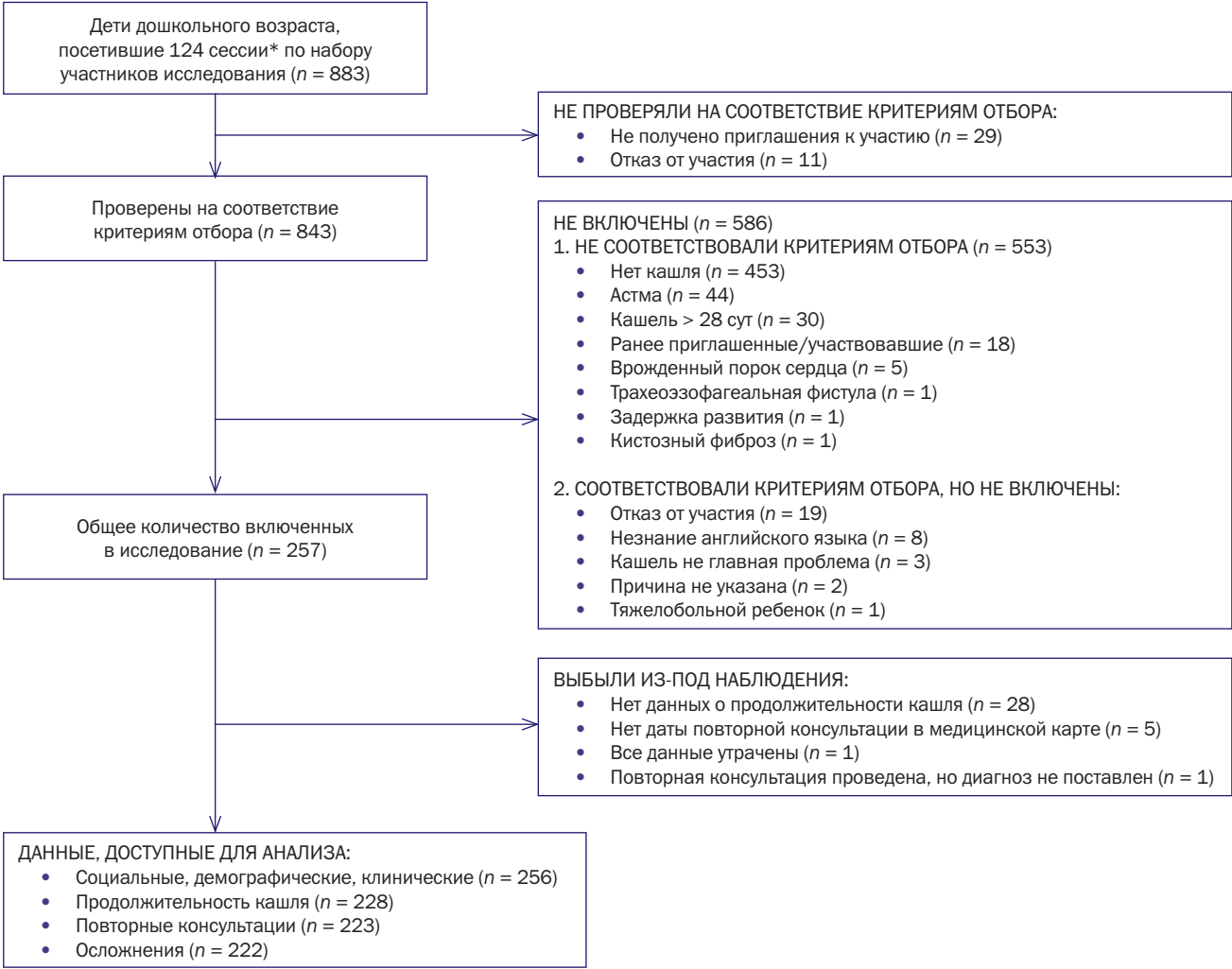
Пример

См. табл. 3.

Пояснение

Поскольку отсутствующие данные могут быть источником систематической ошибки или влиять на обобщаемость результатов, авторы должны сообщить читателям о количестве таких данных применительно к воздействию, потенциальным вмешивающимся факторам и другим важным характеристикам пациентов (см. п. 12B и вставку 6). В когортном исследовании необходимо указать количество участников, выбывших из-под наблюдения, и причины выбывания, поскольку незавершенная процедура наблюдения может исказить результаты (см. п. 12Г и 13) [148]. Мы советуем авторам использовать таблицы и рисунки для представления этой информации.

Рисунок. Потокоская диаграмма (адаптировано из [141])
Figure. Flow diagram (adapted from [141])



Примечание. <*> — отсутствуют данные об одной из сессий по набору участников, на которой присутствовали не менее 3 посетителей с кашлем, отобрано 2 участника.
Note. Denominator data missing from one session at which at least 3 attended with cough, 2 recruited.

Таблица 2. Характеристики участников при включении в исследование, Castellana G (Италия), 1985–1986 гг. (адаптировано из [143])
Table 2. Characteristics of the Study Base at Enrolment, Castellana G (Italy), 1985–1986 (adapted from [143])

	НСV-отрицательные (n = 1458)	НСV-положительные (n = 511)	Неизвестно (n = 513)
Пол (%)			
Мужской	936 (64%)	296 (58%)	197 (39%)
Женский	522 (36%)	215 (42%)	306 (61%)
Средний возраст при регистрации (СО)	45,7 (10,5)	52,0 (9,7)	52,5 (9,8)
Ежедневное потребление алкоголя (%)			
Нет	250 (17%)	129 (25%)	119 (24%)
Умеренное *	853 (59%)	272 (53%)	293 (58%)
Чрезмерное**	355 (24%)	110 (22%)	91 (18%)

Примечание. СО — стандартное отклонение. НCV — вирус гепатита С. <*> — мужчины < 60 г этанола/сут, женщины < 30 г этанола/сут;
<*> — мужчины > 60 г этанола/сут, женщины > 30 г этанола/сут.
Note. SD (CO) — standard deviation. HCV — hepatitis C virus. <*> — males < 60 g ethanol/day, females < 30 g ethanol/day;
<*> — males > 60 g ethanol/day, females > 30 g ethanol/day.

Таблица 3. Симптомы заболевания как конечные точки в анализе выживаемости (адаптировано из [141])**Table 3.** Symptom End Points Used in Survival Analysis (adapted from [141])

	Кашель	Одышка	Бессонница
Симптом устранен	201 (79%)	138 (54%)	171 (67%)
Цензурирование	27 (10%)	21 (8%)	24 (9%)
Симптомы отсутствовали	0	46 (18%)	11 (4%)
Данные отсутствуют	28 (11%)	51 (20%)	50 (20%)
Всего	256 (100%)	256 (100%)	256 (100%)

14В. Когортное исследование. Опишите характеристики времени наблюдения (например, укажите среднюю и общую продолжительность наблюдения)

Пример

«На протяжении 4366 человеко-лет наблюдения (медиана длительности наблюдения — 5,4 года, максимум — 8,3 года) у 265 участников была диагностирована деменция, в том числе у 202 — болезнь Альцгеймера» [149].

Пояснение

Читателям необходимо знать длительность и границы периода наблюдения за участниками, в течение которого была получена информация об исходах. Авторы могут представить сводку этих данных, указав значения среднего арифметического и/или медианы времени наблюдения. Умножение средней продолжительности наблюдения на число участников исследования позволит читателям рассчитать общее количество человеко-лет. Авторы могут также привести минимальное и максимальное время наблюдения или перцентили распределения. Можно указать общую длительность наблюдения в человеко-годах или долю данных, которые были собраны [148]. Вся информация такого рода может быть представлена отдельно для участников в соответствии с 2 и более категориями воздействия. Почти половина из 132 статей в журналах по онкологии (в основном когортные исследования) не содержала описания данных о продолжительности наблюдения [37].

15. Исходы

Когортное исследование. Укажите количество событий исхода или представьте сводку основных показателей за время наблюдения

Пример

См. табл. 4.

Исследование «случай-контроль». Укажите количество событий по каждой категории воздействия или сводные показатели воздействия

Пример

См. табл. 5.

Одномоментное исследование. Укажите количество событий исхода или описание основных показателей исследования

Пример

См. табл. 6.

Пояснение

Прежде чем обратиться к возможной связи между воздействиями (факторами риска) и исходами, авторы должны привести некоторые относящиеся к теме описательные данные. Оценку такой связи можно представить в той же таблице, в которой представлены описательные данные (см. п. 14А). В когортном исследовании при изучении событий в качестве исходов (*outcomes*) укажите количество событий по каждому анализируемому исходу.

Таблица 4. Случаи сероконверсии ВИЧ-1 по отдельным социально-демографическим переменным: 1990–1993 гг. (адаптировано из [150])**Table 4.** Rates of HIV-1 Seroconversion by Selected Sociodemographic Variables: 1990–1993 (adapted from [150])

Переменные	Человеко-годы	Количество участников с сероконверсией	Число событий / 1000 человеко-лет (95% ДИ)
Календарный год			
1990	2197,5	18	8,2 (4,4–12,0)
1991	3210,7	22	6,9 (4,0–9,7)
1992	3162,6	18	5,7 (3,1–8,3)
1993	2912,9	26	8,9 (5,5–12,4)
1994	1104,5	5	4,5 (0,6–8,5)
Племена			
Баганда	8433,1	48	5,7 (4,1–7,3)
Другие народы Уганды	578,4	9	15,6 (5,4–25,7)
Руандийцы	2318,6	16	6,9 (3,5–10,3)
Другие племена	866,0	12	13,9 (6,0–21,7)
Религия			
Мусульмане	3313,5	9	2,7 (0,9–4,5)
Другая религия	8882,7	76	8,6 (6,6–10,5)

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

Note. CI (ДИ) — confidence interval.

Таблица 5. Факторы экспозиции среди «случаев» и «контролей» с циррозом печени (адаптировано из [151])
Table 5. Exposure among Liver Cirrhosis Cases and Controls (adapted from [151])

	«Случаи» (n = 40)	«Контроли» (n = 139)
Винилхлоридный мономер (совокупное воздействие: ч/млн × годы)		
< 160	7 (18%)	38 (27%)
160–500	7 (18%)	40 (29%)
500–2500	9 (23%)	37 (27%)
> 2500	17 (43%)	24 (17%)
Потребление алкоголя (г/день)		
< 30	1 (3%)	82 (59%)
30–60	7 (18%)	46 (33%)
> 60	32 (80%)	11 (8%)
HBsAG/HCV		
Отрицательный	33 (83%)	136 (98%)
Положительный	7 (18%)	3 (2%)

Примечание. HBsAG — поверхностный антиген вируса гепатита В; HCV — вирус гепатита С.
Note. HBsAG — hepatitis B surface antigen; HCV — hepatitis C virus.

Таблица 6. Распространенность астмы и диагностированной сенной лихорадки в зависимости от среднего уровня антигена плесневого грибка *Alternaria alternata* в жилых помещениях (адаптировано из [152])
Table 6. Prevalence of Current Asthma and Diagnosed Hay Fever by Average *Alternaria alternata* Antigen Level in the Household (adapted from [152])

Категории содержания грибка <i>Alternaria</i> *	Астма		Сенная лихорадка	
	N	Распространенность** (95% ДИ)	N	Распространенность** (95% ДИ)
1-й тертиль	40	4,8 (3,3–6,9)	93	16,4 (13,0–20,5)
2-й тертиль	61	7,5 (5,2–10,6)	122	17,1 (12,8–22,5)
3-й тертиль	33	8,7 (6,7–11,3)	93	15,2 (12,1–18,9)

Примечание. <*> — 1-й тертиль < 3,90 мкг/г; 2-й тертиль от 3,90 до 6,27 мкг/г; 3-й тертиль ≥ 6,28 мкг/г. <*> — проценты (95% ДИ) взвешены для многоступенчатого дизайна формирования выборки Национального исследования свинца и аллергенов в жилых помещениях. ДИ — доверительный интервал.
Note. <*> — 1st tertile < 3.90 µg/g; 2nd tertile 3.90–6.27 µg/g; 3rd tertile ≥ 6.28 µg/g. <*> — percentage (95% CI) weighted for the multistage sampling design of the National Survey of Lead and Allergens in Housing. CI (ДИ) — confidence interval.

При необходимости опишите частоту событий в пересчете на человеко-год наблюдений (*event rate per person-year*). Если риск событий изменялся в период наблюдения, представьте число и частоту событий, разбив период наблюдения на подходящие интервалы с помощью таблицы дожития (смертности) или графика Kaplan – Meier. Может оказаться предпочтительным использовать график кумулятивной инцидентности (*cumulative incidence*), который возрастает от 0% быстрее, чем замедляется при приближении к 100%, особенно если частота наблюдаемых событий составляет менее 30% [153]. Рассмотрите возможность представления такой информации отдельно для участников в различных категориях воздействия. Если в когортном исследовании изучают и другие зависящие от времени исходы (например, количественные маркеры заболевания, такие как артериальное давление), укажите, как изменялись соответствующие сводные оценки (например, среднее арифметическое и стандартное отклонение) в течение времени, возможно — в виде таблицы или рисунка.

Для одномоментных исследований мы рекомендуем представлять, как описано выше, информацию о распространенности событий исходов или сводные оценки измере-

ний. В исследованиях «случай-контроль» основное внимание должно быть уделено описанию частотных или количественных характеристик воздействий отдельно для «случаев» и «контролей» [154]. При любом дизайне исследования может быть полезно представить непрерывные данные исходов или воздействий в таблице с разбивкой по категориям, даже если эти данные не анализируются как таковые.

16. Основные результаты
16А. Укажите нескорректированные оценки и, если применимо, оценки с поправкой на вмешивающиеся факторы и их точность (например, 95% ДИ). Объясните, влияние каких вмешивающихся факторов было учтено и почему именно эти факторы были выбраны
Пример 1

«Изначально мы рассматривали включение следующих переменных в качестве возможных вмешивающихся факторов в стратифицированный анализ Mantel – Haenszel. <...> В окончательную логистическую регрессионную модель включили следующие переменные <...>, что вызвало 10% изменение отношения шансов после поправки по Mantel – Haenszel» [155].

Пример 2
См. табл. 7.

Пояснение

Во многих случаях авторы могут представлять читателям результаты нескорректированного, минимально скорректированного и полностью скорректированного анализа. Мы советуем приводить результаты нескорректированного анализа вместе с основными данными, например, указывать число «случаев» и «контролей», подвергшихся и не подвергавшихся воздействию. Это позволит читателям разобраться в данных, прежде чем переходить к анализу связей (см. также п. 15). Для скорректированных анализов укажите число лиц, включенных в анализ, поскольку это число может отличаться от такового при нескорректированном анализе вследствие неполных данных у некоторых переменных, используемых для коррекции (см. п. 12В). Оценки необходимо приводить вместе с доверительными интервалами.

Читатели могут сравнивать нескорректированные показатели связи с теми, которые скорректированы с учетом потенциальных вмешивающихся факторов, и судить, насколько и в каком направлении они изменились. Читатели могут подумать, что «скорректированные» результаты представляют собой «причинную» часть показателей связи, однако скорректированные результаты не обязательно свободны от случайной ошибки выборки (*random sampling error*), систематических ошибок отбора (*selection bias*) и информации (*information bias*), остаточного влияния вмешивающихся факторов (*residual confounding*) (см. вставку 5). Поэтому интерпретировать скорректированные результаты надо с большой осторожностью, их достоверность часто зависит от полноты информации о важных вмешивающихся факторах, точности их измерения и выбора подходящей статистической модели (см. п. 20) [157, 158].

Авторы должны объяснить все рассматриваемые ими потенциальные вмешивающиеся факторы, а также критерии включения или исключения переменных в статистические модели. При принятии решения о включении или исключении переменных нужно руководствоваться знаниями, четко сформулированными предположениями или причинными отношениями. Неверные решения могут привести к систематическим ошибкам, например, при включении переменных, вовлеченных в причинную цепочку между воздействием и заболеванием (кроме случаев, когда цель заключается в оценке того, какой эффект оказывает промежуточная переменная). Если решение о включении переменной в модель основано на изменении оценки, важно указать, какие изменения было решено считать достаточно значимыми для включения переменной в анализ. Если при отборе вмешивающихся факторов использовали стратегии «обратного исключения» (*“backward deletion”*) или «прямого включения» (*“forward inclusion”*), этот процесс должен быть разъяснен и указаны уровни значимости для отклонения нулевой гипотезы об отсутствии влияния вмешивающихся факторов. Следует отметить, что мы не советуем выбирать вмешивающиеся факторы, основываясь исключительно на проверке статистической значимости [147, 159, 160].

Согласно недавним работам, посвященным оценке качества отчетов эпидемиологических исследований, доверительные интервалы были указаны в большинстве статей [4]. Однако лишь немногие авторы объяснили свой выбор вмешивающихся факторов [4, 5].

16Б. При категоризации непрерывных переменных укажите границы категорий

Пример

См. табл. 8.

Таблица 7. Отношение частот повторной госпитализации при лечении пациентов, находящихся в стационаре по месту жительства, после первой госпитализации в связи с шизофренией и шизоаффективными расстройствами (адаптировано из [156])
Table 7. Relative Rates of Rehospitalization by Treatment in Patients in Community Care after First Hospitalization due to Schizophrenia and Schizoaffective Disorder (adapted from [156])

Лечение	Количество рецидивов	Человеко-годы	Отношение частот (95% ДИ)	Скорректированное отношение частот (95% ДИ)	Полностью скорректированное отношение частот (95% ДИ)
Перфеназин	53	187	0,41 (0,29–0,59)	0,45 (0,32–0,65)	0,32 (0,22–0,49)
Оланзапин	329	822	0,59 (0,45–0,75)	0,55 (0,43–0,72)	0,54 (0,41–0,71)
Клозапин	336	804	0,61 (0,47–0,79)	0,53 (0,41–0,69)	0,64 (0,48–0,85)
Хлорпротиксен	79	146	0,79 (0,58–1,09)	0,83 (0,61–1,15)	0,64 (0,45–0,91)
Тиоридазин	115	201	0,84 (0,63–1,12)	0,82 (0,61–1,10)	0,70 (0,51–0,96)
Перфеназин	155	327	0,69 (0,58–0,82)	0,78 (0,59–1,03)	0,85 (0,63–1,13)
Рisperидон	343	651	0,77 (0,60–0,99)	0,80 (0,62–1,03)	0,89 (0,69–1,16)
Галоперидол	73	107	1,00	1,00	1,00
Хлорпромазин	82	127	0,94 (0,69–1,29)	0,97 (0,71–1,33)	1,06 (0,76–1,47)
Левомепромазин	52	63	1,21 (0,84–1,73)	0,82 (0,58–1,18)	1,09 (0,76–1,57)
Без антипсихотической терапии	2248	3362	0,98 (0,77–1,23)	1,01 (0,80–1,27)	1,16 (0,91–1,47)

Примечание. Скорректировано с учетом пола, календарного года, возраста на момент начала наблюдения, количества предыдущих рецидивов, продолжительности первой госпитализации и последующего наблюдения (скорректированные показатели), а также дополнительно по показателю предрасположенности (score of the propensity) к началу лечения препаратами, отличными от галоперидола (полностью скорректированные показатели). ДИ — доверительный интервал.

Note. CI (ДИ) — confidence interval. Adjusted for sex, calendar year, age at onset of follow-up, number of previous relapses, duration of first hospitalization, and length of follow-up (adjusted column) and additionally for a score of the propensity to start a treatment other than haloperidol (fully adjusted column). CI (ДИ) — confidence interval.

Таблица 8. Полихлорированные бифенилы в сыворотке пуповинной крови (адаптировано из [161])**Table 8.** Polychlorinated Biphenyls in Cord Serum (adapted from [161])

Квартиль	Диапазон, нг/г	Количество
1	0,07–0,24	180
2	0,24–0,38	181
3	0,38–0,60	181
4	0,61–18,14	180

Пояснение

Категоризация значений непрерывной переменной имеет несколько важных последствий для анализа (см. вставку 4) и влияет на представление результатов. В таблицах исходы должны быть приведены для каждой категории фактора воздействия (*exposure category*), например, с указанием числа лиц, подвергшихся воздействию (*persons at risk*), человеко-времени для периода воздействия (*person-time at risk*), если применимо — то отдельно для каждой группы (например, для «случаев» и «контролей»). Детальное описание категорий может помочь при сравнении исследований и проведении мета-анализа. Если данные группировали с использованием традиционных точек разделения (*cut-points*), таких как пороговые значения индекса массы тела [162], границы групп (т.е. диапазон значений) легко представить, за исключением самой верхней и нижней категории. Если разделение на категории выполнено по значениям квантилей, границы групп не могут быть выведены из данных. Поэтому авторы как минимум должны указать границы категории; полезно также указать диапазон данных, среднее арифметическое значение или медиану для значений показателя внутри категорий.

16В. Если применимо, рассмотрите возможность преобразования относительного риска в абсолютный для значимого периода времени

Пример

«10-летнее использование гормонально-заместительной терапии привело к 5 (95% ДИ 3–7) дополнительным случаям рака молочной железы на 1000 женщин, получавших только эстрогенные препараты, и 19 (95% ДИ 15–23) дополнительным случаям рака на 1000 женщин, получавших комбинацию эстрогенов и прогестинов» [163].

Пояснение

Результаты исследований, в которых изучалась связь (*association*) между воздействием и заболеванием, часто представляют в виде относительных величин: отношение рисков, частот или шансов (см. вставку 8). Относительные показатели отражают силу такой связи. Если относительный риск (*relative risk*) сильно отличается от 1, маловероятно, что связь обусловлена вмешивающимися факторами [164, 165]. Относительные эффекты или ассоциации, как правило, более согласованы между исследованиями и популяциями, чем абсолютные показатели, но то, что часто имеет место, может быть неуместным в конкретном случае. Например, схожий относительный риск был выявлен при изучении классических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, живущих в Северной Ирландии, Франции, Соединенных Штатах Америки и в Германии, хотя базовый уровень риска ишемической болезни сердца различается между этими странами весь-

ма значительно [166, 167]. В противоположность этому в исследовании артериальной гипертензии как фактора риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний данные были более согласованы с постоянной (во времени) разницей частот (*constant rate difference*), чем с постоянным отношением частот (*constant rate ratio*) [168].

Широко используемые статистические модели, в том числе логистической регрессии [169] и модели пропорциональных рисков Кокса [170], основываются на относительных величинах. В этих моделях легко выявить лишь отклонения относительных характеристик эффекта от постоянного уровня. Тем не менее, показатели отклонения от аддитивности разницы рисков, такие как избыточный относительный риск вследствие взаимодействия (*relative excess risk from interaction*; RERI) (см. п. 12Б и вставку 8), также можно изучать с помощью моделей, основанных на относительных показателях.

Во многих случаях абсолютный риск (*absolute risk*), ассоциируемый с воздействием, более интересен, чем относительный риск. Например, если в фокусе исследования побочные эффекты лекарственного средства, интересным может быть число дополнительных случаев в единицу времени приема этого средства (дни, недели или годы). В примере выше указано дополнительное число случаев рака молочной железы на 1000 женщин, использовавших заместительную гормональную терапию в течение 10 лет [163]. Такие показатели, как дополнительный риск (*attributable risk*) или дополнительная доля риска в популяции (*population attributable fraction*), могут быть полезны для измерения числа случаев заболевания, которые можно было предотвратить, устранив воздействие. Их необходимо представлять вместе с показателями статистической неопределенности (например, с доверительными интервалами, как в примере выше). Авторы должны знать о значимых допущениях, сделанных в этом контексте, включая причинно-следственные связи между фактором риска и заболеванием (см. вставку 7) [171]. Вследствие семантической неоднозначности и сложности авторы должны подробно сообщить, какие методы использовались для расчета дополнительных рисков, приписываемых исследуемому фактору, в идеале — с указанием используемых формул [172].

Недавний обзор аннотаций 222 статей, опубликованных в ведущих медицинских журналах, показал, что в большинстве (62%) аннотаций рандомизированных исследований в качестве показателя отношения были указаны абсолютные риски. Что касается когортных исследований, такие данные были представлены в гораздо меньшем количестве статей (21%) [173]. Обзор информации в базе данных MEDLINE за период 1966–1997 гг. показал, что дополнительные риски (*attributable risks*) указывались в названии или аннотации статей 619 раз в сравнении с относительным риском или отношением шансов, упоминаемыми 18 955 раз, т.е. в соотношении 1 : 31 [174].

Вставка 7. Показатели связи, эффекта и влияния

Наблюдательные исследования могут проводиться исключительно для описания масштаба и распространения отклонений в состоянии здоровья среди населения. В таких исследованиях могут изучать количество людей, у которых есть определенное заболевание в конкретный момент времени (распространенность) или у которых заболевание развивается в течение определенного периода (инцидентность, заболеваемость). Заболеваемость может быть выражена долей лиц, у которых развивается заболевание (кумулятивная инцидентность; *cumulative incidence*), или показателем частоты событий в единицах человеко-времени (относительная инцидентность; *incidence rate*). Для описания различных типов инцидентности среди прочего используются такие термины, как смертность (*mortality rate*), рождаемость (*birth rate*), пораженность (*attack rate*) и летальность (*case fatality rate*). Аналогичным образом при описании различных типов распространенности говорят о распространенности заболевания в конкретный момент времени (*point prevalence*), за определенный период времени (*period prevalence*), в течение года (*annual prevalence*) или в течение жизни (*lifetime prevalence*) [30].

В других наблюдательных исследованиях рассматриваются причинно-следственные связи. Их целью является сравнение рисков, частоты или распространенности интересующего события между теми, кто подвергается или не подвергается воздействию исследуемого фактора риска. В этих исследованиях часто оценивается «относительный риск», который может означать отношения рисков (отношения показателей кумулятивной инцидентности; *ratios of cumulative incidences*), а также отношения частоты событий в единицах человеко-времени (отношения показателей относительной инцидентности; *ratios of incidence rates*). В исследования «случай-контроль» включают только часть исходной популяции («контроли»). Результаты выражаются как отношение шансов воздействия предполагаемой причины заболевания между «случаями» и «контролями». Отношение шансов (*odds ratio*) позволяет оценивать отношение рисков или частот в зависимости от выборки «случаев» и «контролей» (см. вставку 1) [175, 176]. В некоторых случаях может быть полезным определение отношения распространенности (*prevalence ratio*) или отношения шансов распространенности (*prevalence odds ratio*) исходя из данных одномоментных исследований [177].

Часто бывает полезным как относительное, так и абсолютное выражение результатов. Например, в исследовании, проведенном с участием британских врачей-мужчин, смертность от рака легких за 50 лет наблюдения составила 249 заболевших на 100 000 человек в год среди курильщиков по сравнению с 17 заболевшими на 100 000 человек в год сре-

ди некурящих, при этом отношение частот составляло 14,6 (249/17) [178]. Для случаев ишемической болезни сердца (ИБС) соответствующие показатели составили 1001 и 619 заболевших на 100 000 человек в год, отношение частот — 1,61 (1001/619). Выходит, что курение оказывает гораздо большее влияние на смертность от рака, чем от ИБС. Но если рассматривать абсолютный эффект курения, показатели будут другими. Разница в значениях относительной инцидентности составила 232 заболевших на 100 000 человек в год (249/17) для рака легких и 382 случая заболевания (1001/619) для ИБС. Таким образом, среди курящих докторов курение с большей вероятностью было причиной смерти от ИБС, чем от рака легких.

Какое бремя болезни в популяции можно предотвратить, устранив воздействие? Согласно глобальным оценкам, 91% всех случаев рака легких, 40% ИБС и 33% всех летальных исходов среди мужчин в 2000 г. были вызваны курением [179]. Дополнительная доля риска в популяции (*population attributable fraction*), как правило, оценивается как доля случаев, возникших под определенным воздействием, но существуют нескольких концепций определения этого показателя (без единой терминологии). Более того, иногда используются неверные подходы для коррекции величины дополнительного риска с учетом других факторов [172, 180]. Как следствие, относительные показатели указывают на значимость связей и наиболее полезны в этиологических исследованиях (*etiologic research*). Если причинно-следственная связь с воздействием задокументирована, а связи (*associations*) интерпретируются как *эффекты*, полученные оценки могут быть преобразованы из относительного риска в абсолютный, что позволит определить возможное влияние политики в области общественного здравоохранения (см. п. 16В) [181]. Однако в этом контексте авторам следует приводить достаточно убедительные доводы [171] и с большой осторожностью подходить к выбору концепции и методов анализа данных, подходящих к конкретной ситуации.

17. Другие анализы. Если проводились другие виды анализа, например, анализы в подгруппах, взаимодействий, чувствительности, укажите это

Пример 1
См. табл. 9.

Пример 2
См. табл. 10.

Пояснение

В дополнение к основному анализу в наблюдательных исследованиях часто используются и другие: анализ в специфических подгруппах, возможных взаимодействий между факторами риска, расчет дополнительных

Таблица 9. Анализ связи между приемом оральных контрацептивов, лейденской мутацией фактора V и риском возникновения венозной тромбоэмболии ([182] с изменениями [183])

Table 9. Analysis of Oral Contraceptive Use, Presence of Factor V Leiden Allele, and Risk for Venous Thromboembolism (modified from [182] by [183])

Лейденская мутация фактора V	Оральные контрацептивы	Количество пациентов	Количество контролей	Отношение шансов
Да	Да	25	2	34,7
Да	Нет	10	4	6,9
Нет	Да	84	63	3,7
Нет	Нет	36	100	1 (референсная величина)

Таблица 10. Чувствительность отношения частоты сердечно-сосудистых исходов к неизмеренному вмешивающемуся фактору (адаптировано из [184])

Table 10. Sensitivity of the Rate Ratio for Cardiovascular Outcome to an Unmeasured Confounder (adapted from [184])

Распространенность неизмеренного бинарного вмешивающегося фактора в группе воздействия, %	Распространенность неизмеренного бинарного вмешивающегося фактора в группе сравнения, %	Отношение частоты для неизмеренного бинарного вмешивающегося фактора	Отношение частоты сильного воздействия (95% ДИ)*
90	10	1,5	1,20 (1,01–1,42)
90	50	1,5	1,43 (1,22–1,67)
50	10	1,5	1,39 (1,18–1,63)
90	10	2	0,96 (0,81–1,13)
90	50	2	1,27 (1,11–1,45)
50	10	2	1,21 (1,03–1,42)
90	50	3	1,18 (1,01–1,38)
50	10	3	0,99 (0,85–1,16)
90	50	5	1,08 (0,85–1,26)

Примечание. <*> — скорректировано с учетом возраста, пола, приема препаратов, назначенных при болезнях сердечно-сосудистой системы, неизмеренного бинарного вмешивающегося фактора. ДИ — доверительный интервал.

Note. <*> — Adjusted for age, sex, cardiovascular drug use, and unmeasured binary confounder. CI (ДИ) — confidence interval.

рисков (*attributable risks*), анализ чувствительности (*sensitivity analyses*) к смещениям при использовании альтернативных определений изучаемых переменных.

Ведется обсуждение опасностей, связанных с анализом в подгруппах и множественным анализом в целом [4, 104]. По нашему мнению, слишком велико стремление искать доказательства в связях, обнаруживаемых при анализе в подгруппах, когда результаты исследования в целом свидетельствуют о малом эффекте или полном его отсутствии. С другой стороны, имеет смысл изучить, сохраняется ли обнаруженная при основном анализе связь в заранее определенных подгруппах, особенно когда исследование достаточно велико, и данных по подгруппам достаточно много. Второй часто обсуждаемый вопрос — возникновение интереса к анализу в подгруппах в процессе анализа данных. Такие подгруппы могут стать источником важных находок, но иногда возникают случайно. Некоторые утверждают, что информировать читателя обо всех проведенных анализах в подгруппах не представляется ни возможным, ни целесообразным, поскольку только будущий анализ других данных покажет, в какой степени ранние захватывающие результаты выдержат испытание временем [9]. Мы советуем авторам указывать, какие анализы были запланированы, а какие нет (см. п. 4, 12Б и 20). Это позволит читателям оценить последствия множественного анализа и принять в расчет место исследования на всем протяжении от открытия до подтверждения или опровержения.

Третий предмет дискуссий — как оценивать совместный эффект и взаимодействие между факторами риска: с помощью аддитивной или мультипликативной шкал? Или шкала должна определяться подходящей наилучшим образом статистической моделью (см. п. 12Б и вставку 8). Целесообразно описать и отдельные эффекты каждого воздействия, и совместный эффект, если возможно, в таблице, как в первом примере выше [183] или в исследовании I. Martinelli и соавт. [185]. Такая таблица дает читателю достаточно информации для оценки аддитивного и мультипликативного взаимодействия (см. вставку 8). Доверительные интервалы для отдельных и совместных эффектов помогут читателям судить о силе данных (*strength of the data*). Кроме того, доверительные

интервалы для показателей взаимодействия, таких как избыточный относительный риск (*relative excess risk from interaction*; RERI), относятся к тестам взаимодействия или однородности. Периодически возникающая проблема — использование авторами *p*-значений при сравнении подгрупп, что приводит к ошибочным заявлениям о модификаторе эффекта (*effect modifier*). Например, связь, статистически значимая в одной категории (скажем, у мужчин), но незначимая в другой (у женщин), сама по себе не доказывает модификацию эффекта. Точно так же доверительные интервалы для каждой точечной оценки иногда неправильно используются для вывода о том, что взаимодействие отсутствует, когда интервалы частично перекрываются. Более достоверные выводы можно сделать, если напрямую изучить, различается ли величина связи между подгруппами.

Анализ чувствительности полезен при изучении влияния выбора, сделанного в статистических анализах, или при выяснении устойчивости полученных результатов к отсутствующим данным и возможному систематическим ошибкам (см. п. 12Б). Авторам необходимо определиться, насколько подробно стоит освещать такие анализы в своих работах. Если предпринималось много анализов чувствительности, детальное их описание может не иметь практического смысла. Иногда достаточно сообщить, что такой анализ был проведен и что он согласуется с основными представленными результатами. Большая детальность уместна, если изучается очень важный вопрос или если оценки эффекта значительно варьируют [59, 186].

S.J. Roscock и соавт. обнаружили, что 43 статьи из 73 с отчетами о наблюдательных исследованиях включали результаты анализа, проведенного в подгруппах. Большинство авторов сообщали о различиях между группами, и лишь в 8 статьях была представлена формальная оценка взаимодействия (см. п. 12Б) [4].

Вставка 8. Взаимодействие (модификация эффекта): анализ совместных эффектов

Взаимодействие возникает, если связь (*association*) воздействия с риском заболевания меняется при наличии другого воздействия (*exposure*). Одна из проблем оценки и описания взаимодействий заключается в том,

что эффект воздействия можно измерить двумя способами: как относительный риск (или отношение частот в единицах человека-времени) или как разность рисков (или разность частот). Использование относительного риска приводит к мультипликативной модели, в то время как использование разницы рисков соответствует аддитивной модели [187, 188]. Иногда проводится различие между «статистическим взаимодействием», которое может быть отклонением от мультипликативной или аддитивной модели, и «биологическим взаимодействием», которое измеряется отклонением от аддитивной модели [189]. Однако ни аддитивные, ни мультипликативные модели не указывают на конкретный биологический механизм взаимодействия.

Независимо от выбора модели важно понять, в какой степени совместный эффект двух факторов воздействия отличается от эффектов каждого из них (при отсутствии другого воздействия). HuGENet (Human Genomic Epidemiology Network) предложила схему прозрачного представления отдельных и совместных эффектов, позволяющую оценить различные типы взаимодействия [183]. Данные исследования о пероральных контрацептивах и лейденской мутации фактора V [182] были использованы для объяснения этого предложения, и этот пример также используется в п. 17. Каждый из двух представленных факторов в отдельности повышает риск возникновения венозного тромбоза. Вычисление их отдельных и совместных эффектов приводится в таблице 2×4 (см. пример 1 в п. 17), где отношение шансов со значением 1 означает исходный уровень для женщин без лейденской мутации, не принимающих оральные контрацептивы.

Сложность состоит в том, что некоторые дизайны, такие как исследование «случай-контроль», и некоторые статистические модели (логистическая регрессия или модель пропорциональных рисков Кокса) оценивают относительные риски (или отношение частот) и, по сути, ведут к мультипликативному моделированию. В этом случае относительные риски можно вычислить по аддитивной шкале. В примере 1 к п. 17 отношения шансов для каждого фактора равны 3,7 и 6,9, при одновременном действии двух факторов шансы равны 34,7. Если анализировать эти данные в рамках мультипликативной модели, ожидается, что общее отношение шансов составит 25,7 ($3,7 \times 6,9$). Наблюдаемый совместный эффект (34,7) в 1,4 раза превышает ожидаемый результат, определяемый по мультипликативной шкале ($34,7/25,7$). Эта величина (1,4) представляет собой отношение шансов мультипликативного взаимодействия (*odds ratio of the multiplicative interaction*). Такое же значение было бы получено при вычислении антилогарифма коэффициента взаимодействия в модели логистической регрессии. Согласно аддитивной шкале, отношение шансов при одновременном действии двух факторов составит 9,6 ($3,7 + 6,9 - 1$). Наблюдаемый совместный эффект двух факторов значительно отличается от аддитивного эффекта: разница составляет 25,1 ($34,7 - 9,6$). Если отношения шансов интерпретируются как относительные риски (или отношения частот), последняя величина (25,1) представляет собой значение относительного избыточного риска вследствие взаимодействия (*relative excess risk from interaction*; RERI) [190]. Это легче понять, если представить, что референсное значение (отношение шансов, равное 1) представляет собой исходную частоту развития венозного тромбоза, т.е., скажем, 1 случай на 10 000 человеко-лет, которая затем увеличивается при наличии отдельных и совместных воздействий.

Обсуждение

Раздел «Обсуждение» посвящен ключевым вопросам достоверности (*validity*) и смысла результатов исследования [191]. Исследования показали, что в этом разделе часто преобладают неполные и предвзятые оценки результатов исследования и их значения, а также риторика, поддерживающая находки авторов [192, 193]. Структурирование раздела «Обсуждение» поможет авторам избежать необоснованных предположений и переоценки результатов и вместе с тем направит читателей по тексту [194, 195]. К примеру, в журнале *Annals of Internal Medicine* [196] приводятся рекомендации по структурированию раздела «Обсуждение» согласно следующей схеме: 1) краткое изложение основных результатов, 2) рассмотрение возможных механизмов и объяснений, 3) сравнение с релевантными результатами других опубликованных исследований, 4) ограничения исследования, 5) краткое обобщение значения работы для практики и науки. Другие авторы внесли похожие предложения [191, 194]. Разделы статьи с рекомендациями для дальнейших исследований и обсуждением ограничений исследования должны быть тесно связаны друг с другом. Исследователи должны предложить способы, используя которые в последующих исследованиях можно достичь лучших результатов, а не вежливо заметить: «Необходимы дальнейшие исследования» [197, 198]. Мы предлагаем структурировать раздел «Обсуждение», используя подходящие подзаголовки.

18. Основные результаты. Обобщите основные результаты, ссылаясь на цели исследования

Пример

«Мы выдвинули гипотезу, согласно которой принадлежность к этническому меньшинству может быть связана с относительно высоким уровнем факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, и эта связь в значительной мере может быть приписана социально-экономическому статусу (СЭС). Наша гипотеза не подтвердилась. После поправки на возраст и СЭС сохранялась высокая статистически значимая разница по индексу массы тела, артериальному давлению, наличию сахарного диабета и низкой физической активности между белыми женщинами, афроамериканками и американками мексиканского происхождения. Кроме того, мы обнаружили значительную разницу уровней факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от СЭС. Эти показатели иллюстрируют высокий риск как для женщин, относящихся к этническим меньшинствам, так и для белых женщин с низким СЭС» [199].

Пояснение

Хорошая практика — начинать обсуждение с резюмирования основных результатов исследования. Резюме напоминает читателям основные находки и помогает им оценить, подкреплены ли дальнейшие интерпретации и разъяснения авторов результатами работы.

19. Ограничения. Обсудите ограничения исследования с анализом источников потенциальных систематических ошибок или неточностей. Обсудите направление действия и значимость потенциальных систематических ошибок

Пример

«Поскольку распространенность консультирования возрастает с увеличением степени ожирения, мы можем переоценивать истинную распространенность.

Телефонный опрос также может приводить к завышению истинной распространенности консультирования. Хотя среди лиц, не имеющих доступа к телефонной связи, уровень ожирения схож с таковым, наблюдающимся среди тех, у кого такой доступ есть, отсутствие телефона имеет тенденцию быть связанным с более низким уровнем образования. Связь этого фактора с более низким уровнем консультирования продемонстрирована в нашем исследовании. Кроме того, возможно возникновение систематической ошибки из-за отказа некоторых лиц участвовать в опросе или отвечать на вопросы о своей массе тела. Более того, поскольку данные собирали одномоментно (*cross-sectionally*), мы не можем сделать вывод, что консультирование предшествовало попыткам пациентов снизить массу тела» [200].

Пояснение

Выявление и обсуждение ограничений исследования — необходимая часть научной публикации. Важно не только выявить источники систематических ошибок и искажений, вызванных действием вмешивающихся факторов (*confounding*), способных повлиять на результаты, но и обсудить относительную важность различных систематических ошибок, в том числе наиболее вероятное направление и величину любых возможных смещений (см. п. 9 и вставку 3).

Авторам следует также обсудить любые неточности результатов. Неточность возрастает в связи с различными аспектами исследования: размером исследования (*study size*) (п. 10), измерением воздействия, вмешивающихся факторов и исходов (п. 8). Неспособность точно измерить истинную величину воздействия ведет к возникновению смещения в направлении отсутствия эффекта (*bias towards unity*): чем менее точно измерены факторы риска, тем больше систематическая ошибка. Этот эффект описан как «аттенуация» (*“attenuation”*) [201, 202] или недавно как «систематическая ошибка регрессионного разведения» (*“regression dilution bias”*) [203]. Однако если коррелирующие факторы риска измеряются с разной степенью неточности, связанный с ними скорректированный относительный риск может быть смещен как в направлении единицы, так и от нее [204–206].

При обсуждении ограничений авторы могут сравнить свою работу с данными литературы с точки зрения достоверности (*validity*), обобщаемости (*generalisability*) и точности (*precision*). При таком подходе каждое исследование может рассматриваться как вклад в литературу, а не только как самостоятельная основа для выводов и действий [207]. Удивительно, но обсуждение важных ограничений исследования иногда не включается в опубликованные отчеты. Опрос авторов, опубликовавших результаты оригинальных исследований в журнале *The Lancet*, показал, что о важных недостатках исследования они сообщали в опросниках, но не в опубликованных статьях [192].

20. Интерпретация результатов.

Дайте осторожную, но достаточно полную интерпретацию результатов с учетом целей, ограничений, многочисленных анализов, результатов схожих исследований и других уместных свидетельств

Пример

«Любые объяснения связи между смертью от инфаркта миокарда и приемом оральных контрацептивов второго поколения должны носить характер гипотез. Не опубликованы данные, свидетельствующие о прямом

биологическом механизме такой связи, и не было других эпидемиологических исследований с подобными результатами. <...> Повышение абсолютного риска очень невелико и, возможно, объясняется главным образом курением. Из-за отсутствия прямых доказательств и из-за того, что анализ основан на относительно небольшом количестве данных, необходимо больше доказательств по этому вопросу. Мы не рекомендуем изменять существующую ныне практику назначения лекарственных препаратов на основании наших результатов» [120].

Пояснение

Суть раздела «Обсуждение» — интерпретация результатов исследования. Слишком смелая интерпретация — частое явление, свойственное человеческой природе: даже когда мы прикладываем большие усилия, стараясь дать объективную оценку, рецензенты справедливо указывают нам, что в некоторых аспектах мы зашли слишком далеко. При объяснении полученных результатов авторы должны принимать во внимание характер исследования на протяжении от открытия до его проверки, возможные источники систематических ошибок, в том числе выбывание участников из-под наблюдения и отказ от участия (см. п. 9, 12 и 19). Должное внимание должно быть уделено влиянию вмешивающихся факторов (п. 16A), результатам анализов чувствительности, вопросам множественного анализа и анализов в подгруппах (п. 17). Авторы должны также уделить внимание остаточному искажению (*residual confounding*) с учетом неизмеренных переменных или неточностей измерения вмешивающихся факторов. Например, социально-экономический статус связан со многими важными для здоровья исходами и часто различается между сравниваемыми группами. Переменные, используемые для измерения этого статуса (доход, образование, профессия) — всего лишь сурrogаты других, неопределенных и неизмеренных, воздействий, и истинный вмешивающийся фактор по определению будет измерен с ошибкой [208]. Авторы должны обратить внимание на действительный диапазон неопределенности оценки (*real range of uncertainty*), который шире, чем статистическая неопределенность (*statistical uncertainty*), отражаемая в доверительном интервале. Последний не принимает в расчет неточности, связанные с дизайном исследования, его проведением и методами измерения [209].

Bradford Hill предложил в 1965 г. ряд критериев, которые могут быть полезными для размышлений и выводов о причинных связях [164]. Насколько сильна связь с воздействием? Предшествует ли воздействие развитию заболевания? Наблюдается ли выявленная связь в других исследованиях и условиях? Поддерживаются ли полученные результаты данными экспериментальных исследований, в том числе лабораторных, и исследований на животных? Насколько специфичен вызываемый воздействием эффект и является ли он дозозависимым? Является ли связь биологически правдоподобной? Однако эти критерии не должны применяться механически. Некоторые, например, считают, что относительный риск ниже 2 или 3 необходимо игнорировать [210, 211]. Это суждение противоречит точке зрения, высказанной J. Cornfield и соавт., о значении больших относительных рисков (см. п. 12Б) [127]. Хотя причинная связь более вероятна, если относительный риск составляет 9, из этого не следует, что все, что ниже 3, неправдоподобно. Например, небольшое повышение риска лейкемии у детей после внутриутробного облучения заслуживает доверия, поскольку объясняет возникновение побочного эффекта медицинской процедуры, для которого нет иных

очевидных причин [212]. Более того, канцерогенное влияние радиации считается доказанным. Удвоение риска рака яичников при съедании от 2 до 4 яиц в неделю не должно сразу же считаться убедительным, поскольку диета связана с большим числом факторов риска, обусловленных образом жизни и социально-экономическим статусом [213]. В противоположность этому правдоподобие широко обсуждаемых эпидемиологических данных о разнице в риске тромбоза между различными типами оральных контрацептивов стало еще более убедительным при обнаружении различий в коагуляции в рандомизированном перекрестном испытании (*randomised crossover trial*) [214]. Всегда следует включать обсуждение уже существующих доказательств, полученных в ходе других исследований, что особенно важно при обнаружении небольшого повышения риска. Авторы должны поместить свою работу в контекст схожих исследований и объяснить, как новые данные влияют на существующий комплекс доказательств, в идеале обращаясь к результатам систематического обзора.

21. Обобщаемость. Обсудите обобщаемость (внешнюю достоверность) результатов исследования

Пример

«Насколько применимы наши оценки к другим ВИЧ-инфицированным пациентам? Это важный вопрос, поскольку точность прогностической модели снижается, когда в нее включаются иные данные, отличающиеся от использованных при разработке. Для решения этой проблемы мы ограничили сложность модели и выбрали такую, которая обладает наилучшей обобщаемостью с учетом когорт, исключенных из процедуры оценки. Наша база данных включала информацию о пациентах из множества стран Европы и Северной Америки, получающих лечение в различных условиях. Спектр пациентов широк: мужчины и женщины, от подростков до пожилых людей. Основные категории воздействия представлены в достаточной мере. Тяжесть иммунодефицита в начале наблюдения варьирует от не поддающейся измерению до очень выраженной, вирусная нагрузка — от неопределимой до очень высокой» [215].

Пояснение

Обобщаемость (*generalisability*), также называемая внешней достоверностью (*external validity*) — мера применимости результатов исследования в других условиях [216]. Она не существует сама по себе, этот термин имеет смысл только в отношении четко определенных состояний [217]. Могут ли результаты быть применены к индивидуумам, группам или популяциям, отличающимся от участников исследования по полу, возрасту, этнической принадлежности, тяжести заболевания и наличию сопутствующих болезней? Сравнимы ли природа и уровень воздействия, а также определения исходов с теми, что наблюдаются в других условиях или популяциях? Если сбор данных в продолжительных когортных исследованиях (*longitudinal studies*) происходил на протяжении многих лет, остаются ли эти данные актуальными сегодня? Применимы ли результаты исследований системы здравоохранения в одной стране к системам здравоохранения других стран?

Вопрос внешней достоверности результатов исследования часто может быть решен с учетом сведений об условиях исследования, характеристиках участников исследования, воздействиях и исходах. Таким образом, крайне важно, чтобы авторы предоставляли читателям

адекватную информацию об условиях и месте проведения исследования, критериях отбора, воздействиях и способах их измерения, об определениях исходов, а также о периоде набора и последующего наблюдения. Степень неучастия и доля не подвергшихся воздействию участников, у которых развились исходы, также важны. Знание абсолютного риска и распространенности воздействия, которая часто варьирует от популяции к популяции, полезно при оценке применимости результатов в других условиях и популяциях (см. вставку 7).

Дополнительная информация

22. Финансирование. Укажите источники финансирования и роль спонсоров в настоящем исследовании и, если применимо, в оригинальном исследовании, на котором основывается представляемая статья

Пояснение

Некоторые журналы требуют от авторов раскрытия информации о наличии или отсутствии финансовых и иных конфликтов интересов [100, 218]. В нескольких работах продемонстрирована четкая связь между источником финансирования и выводами научных статей [219–222]. Если рандомизированное испытание финансируется коммерческой организацией, в выводах таких исследований значительно чаще (отношение шансов 5,3) рекомендуется использовать тестируемое лекарственное средство как препарат выбора [223]. Другие работы подтвердили влияние табачной и телекоммуникационной индустрии на финансируемые ими исследования [224–227]. Имеются также примеры неуместного влияния на выводы исследований спонсоров, в роли которых выступали правительства или некоммерческие организации.

Авторы или спонсоры могут иметь конфликт интересов, который может влиять на дизайн исследования [228], выбор воздействий [228, 229], исходов [230], статистических методов [231], приводить к избирательной публикации информации об исходах [230] и исследовании в целом [232]. Следовательно, роль спонсоров должна быть детально описана: к какой части исследования они имели непосредственное отношение (например, выбор дизайна, сбор данных, анализ результатов, написание рукописи, принятие решения о публикации) [100]. Другие источники неуместного влияния включают работодателей (например, администрация университета для аффилированных научных работников и правительственные контролирующие органы, в частности политические деятели, для исследователей из государственных научных организаций), надзирающие органы, противников в судебной тяжбе, особые группы заинтересованных лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цель STROBE — дать полезные рекомендации по составлению отчетов о наблюдательных исследованиях. Надлежащая отчетность выявляет сильные и слабые стороны исследования и способствует правильной интерпретации и применению результатов исследования. Рекомендации STROBE также могут быть полезны при планировании наблюдательных исследований и служить руководством для рецензентов и редакторов при работе над рукописью.

Наша пояснительная статья подчеркивает важность прозрачного и полного представления результатов исследований, включает в себя обоснование различных пунктов, включенных в контрольный перечень, а также примеры из опубликованных статей, иллюстрирующие нашу

точку зрения о том, что мы считаем качественными отчетами. Мы надеемся, что представленный здесь материал поможет авторам и редакторам в дальнейшем применении рекомендаций STROBE.

Мы подчеркиваем, что STROBE и другие рекомендации по описанию исследований [13, 233, 234] — документы, требующие постоянной оценки, уточнений и, если необходимо, изменений [235, 236]. Например, руководство CONSORT для описания рандомизированных исследований, проводимых в параллельных группах, было впервые представлено в середине 1990-х гг. [237]. С тех пор члены группы регулярно собираются для рассмотрения необходимости пересмотра рекомендаций; в 2001 г. появилась их обновленная версия [233], в настоящее время еще одна версия находится на стадии разработки. Аналогичным образом принципы, представленные в этой статье и в контрольном перечне STROBE, могут меняться по мере накопления новых доказательств и критических замечаний. Веб-сайт STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>) предоставляет форум для обсуждения предложений по совершенствованию рекомендаций, настоящего пояснительного документа и другой дополнительной информации, способствующей повышению качества отчетов об эпидемиологических исследованиях.

Некоторые журналы в своих инструкциях для авторов просят следовать рекомендациям STROBE (актуальный список см. на <http://www.strobe-statement.org/>). Мы предлагаем другим журналам включить в инструкции для авторов руководство STROBE и сообщить об этом, связавшись с нами через наш веб-сайт. Журналы, публикующие рекомендации STROBE, предоставляют свободный доступ для читателей и всего биомедицинского сообщества.

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарны Gerd Antes, Kay Dickersin, Shah Ebrahim, Richard Lilford за поддержку инициативы STROBE. Мы благодарны следующим институтам, на базе которых мы провели рабочие встречи: Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern (Швейцария); Department of Social Medicine, University of Bristol (Великобритания); London School of Hygiene & Tropical Medicine (Лондон, Великобритания); Nordic Cochrane Centre (Копенгаген, Дания); Centre for Statistics in Medicine (Оксфорд, Великобритания). Мы также благодарим четырех анонимных рецензентов, которые сопроводили рабочую версию этой статьи полезными комментариями.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Gerd Antes, Kay Dickersin, Shah Ebrahim and Richard Lilford for supporting the STROBE Initiative. We are grateful to the following institutions that have hosted working meetings: Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Switzerland; Department of Social Medicine, University of Bristol, UK; London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK; Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark; and Centre for Statistics in Medicine, Oxford, UK. We are grateful to four anonymous reviewers who provided helpful comments on a previous draft of this paper.

УЧАСТНИКИ ИНИЦИАТИВЫ STROBE

Следующие лица внесли вклад в создание и совершенствование руководства STROBE: Douglas G. Altman, Maria Blettner, Paolo Boffetta, Hermann Brenner, Genevieve Chene, Cyrus Cooper, George Davey-Smith, Erik von Elm, Matthias Egger, France Gagnon, Peter C. Göttsche, Philip

Greenland, Sander Greenland, Claire Infante-Rivard, John Ioannidis, Astrid James, Giselle Jones, Bruno Ledergerber, Julian Little, Margaret May, David Moher, Hooman Momen, Alfredo Morabia, Hal Morgenstern, Cynthia D. Mulrow, Fred Paccard, Stuart J. Pocock, Charles Poole, Martin Roosli, Dietrich Rothenbacher, Kenneth Rothman, Caroline Sabin, Willi Sauerbrei, Lale Say, James J. Schlesselman, Jonathan Sterne, Holly Syddall, Jan P. Vandenbroucke, Ian White, Susan Wieland, Hywel Williams, Guang Yong Zou.

CONTRIBUTORS TO THE STROBE INITIATIVE

The following persons have contributed to the content and elaboration of the STROBE Statement: Douglas G. Altman, Maria Blettner, Paolo Boffetta, Hermann Brenner, Genevieve Chêne, Cyrus Cooper, George Davey-Smith, Erik von Elm, Matthias Egger, France Gagnon, Peter C. Göttsche, Philip Greenland, Sander Greenland, Claire Infante-Rivard, John Ioannidis, Astrid James, Giselle Jones, Bruno Ledergerber, Julian Little, Margaret May, David Moher, Hooman Momen, Alfredo Morabia, Hal Morgenstern, Cynthia D. Mulrow, Fred Paccard, Stuart J. Pocock, Charles Poole, Martin Rössli, Dietrich Rothenbacher, Kenneth Rothman, Caroline Sabin, Willi Sauerbrei, Lale Say, James J. Schlesselman, Jonathan Sterne, Holly Syddall, Jan P. Vandenbroucke, Ian White, Susan Wieland, Hywel Williams, Guang Yong Zou.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли вклад в написание статьи. Jan P. Vandenbroucke, Erik von Elm, Douglas G. Altman, Peter C. Göttsche, Stuart J. Pocock, Matthias Egger — подготовка разделов первой версии рукописи. Erik von Elm — координация инициативы STROBE. Matthias Egger — инициировал STROBE и совместно с Erik von Elm организовал первый семинар для обсуждения STROBE.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors contributed to the writing of the paper. JPV, EvE, DGA, PCG, SJP, and ME wrote the first draft of different sections of the paper. EvE takes care of most of the practical coordination of STROBE. ME initiated STROBE and, together with EvE, organised the first workshop.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Первую рабочую встречу в рамках инициативы STROBE финансировал Европейский научный фонд (ESF). Дополнительное финансирование получено от Medical Research Council Health Services Research Collaboration и National Health Services Research & Development Methodology Programme. Спонсоры не влияли на планирование работы, сбор и анализ данных, подготовку рукописи или решение о ее публикации.

FINANCING SOURCE

The initial STROBE workshop was funded by the European Science Foundation (ESF). Additional funding was received from the Medical Research Council Health Services Research Collaboration and the National Health Services Research & Development Methodology Programme. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Glasziou P, Vandenbroucke JP, Chalmers I. Assessing the quality of research. *BMJ*. 2004;328(7430):39–41. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7430.39>
2. Funai EF, Rosenbush EJ, Lee MJ, Del Priore G. Distribution of study designs in four major US journals of obstetrics and gynecology. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51(1):8–11. doi: <https://doi.org/10.1159/000052882>
3. Scales CD, Norris RD, Peterson BL, et al. Clinical research and statistical methods in the urology literature. *J Urol*. 2005;174(4 Pt 1):1374–1379. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000173640.91654.b5>
4. Pocock SJ, Collier TJ, Dandreo KJ, et al. Issues in the reporting of epidemiological studies: a survey of recent practice. *BMJ*. 2004;329(7471):883. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38250.571088.55>
5. Tooth L, Ware R, Bain C, et al. Quality of reporting of observational longitudinal research. *Am J Epidemiol*. 2005;161(3):280–288. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwi042>
6. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology*. 2007;18(6):800–804. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577654>
7. Mihailovic A, Bell CM, Urbach DR. Users' guide to the surgical literature. Case-control studies in surgical journals. *Can J Surg*. 2005;48(2):148–151.
8. Rushton L. Reporting of occupational and environmental research: use and misuse of statistical and epidemiological methods. *Occup Environ Med*. 2000;57(1):1–9. doi: <https://doi.org/10.1136/oem.57.1.1>
9. Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology*. 1990;1(1):43–46. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-199001000-00010>
10. Moonesinghe R, Khoury MJ, Janssens AC. Most published research findings are false-but a little replication goes a long way. *PLoS Med*. 2007;4(2):e28. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040028>
11. Jenicek M. *Clinical Case Reporting. Evidence-Based Medicine*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1999. 117 p.
12. Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med*. 2001;134(4): 330–334. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-4-200102200-00017>
13. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD Initiative. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):40–44. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>
14. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *Br J Cancer*. 2005;93(4):387–391. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602678>
15. Ioannidis JP, Gwinn M, Little J, et al. A road map for efficient and reliable human genome epidemiology. *Nat Genet*. 2006;38(1):3–5. doi: <https://doi.org/10.1038/ng0106-3>
16. Rodrigues L, Kirkwood BR. Case-control designs in the study of common diseases: updates on the demise of the rare disease assumption and the choice of sampling scheme for controls. *Int J Epidemiol*. 1990;19(1):205–213. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/19.1.205>
17. Rothman KJ, Greenland S. Case-Control Studies. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, eds. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven; 1998. pp. 93–114.
18. Forand SP. Leukaemia incidence among workers in the shoe and boot manufacturing industry: a case-control study. *Environ Health*. 2004;3(1):7. doi: <https://doi.org/10.1186/1476-069X-3-7>
19. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1878–1886. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200006223422506>
20. Gøtzsche PC, Harden A. *Searching for non-randomised studies*. Draft chapter 3. Cochrane Non-Randomised Studies Methods Group; 2002. Available online: <http://www.cochrane.dk/nrsmg>. Accessed on September 10, 2007.
21. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005. *Ann Intern Med*. 2007;146(2):87–95. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-2-200701160-00003>
22. Information for authors. In: *American Journal of Epidemiology*. Available online: http://www.oxfordjournals.org/aje/for_authors/index.html. Accessed on September 10, 2007.
23. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, et al. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med*. 1990;113(1):69–76. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-1-69>
24. Taddio A, Pain T, Fassos FF, et al. Quality of nonstructured and structured abstracts of original research articles in the British Medical Journal, the Canadian Medical Association Journal and the Journal of the American Medical Association. *CMAJ*. 1994;150(10):1611–1615.
25. Hartley J, Sydes M. Which layout do you prefer? An analysis of readers' preferences for different typographic layouts of structured abstracts. *J Inform Sci*. 1996;22(1):27–37. doi: <https://doi.org/10.1177/016555159602200103>
26. Viner RM, Cole TJ. Adult socioeconomic, educational, social, and psychological outcomes of childhood obesity: a national birth cohort study. *BMJ*. 2005;330(7504):1354. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38453.422049.E0>
27. McCauley J, Kern DE, Kolodner K, et al. The “battering syndrome”: prevalence and clinical characteristics of domestic violence in primary care internal medicine practices. *Ann Intern Med*. 1995;123(10):737–746. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-10-199511150-00001>
28. McEvoy SP, Stevenson MR, McCartt AT, et al. Role of mobile phones in motor vehicle crashes resulting in hospital attendance: a case-crossover study. *BMJ*. 2005;331(7514):428. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38537.397512.55>
29. Vandenbroucke JP. Prospective or retrospective: what's in a name? *BMJ*. 1991;302(6771):249–250. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.302.6771.249>
30. Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 2000.
31. Miettinen OS. *Theoretical Epidemiology: principles of occurrence research in medicine*. New York: Wiley; 1985. pp. 64–66.
32. Rothman KJ, Greenland S. Types of Epidemiologic Studies. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, eds. 2nd ed. Lippincott Raven; 1998. pp. 74–75.
33. MacMahon B, Trichopoulos D. *Epidemiology, principles and methods*. 2nd ed. Boston: Little, Brown; 1996. 81 p. doi: [https://doi.org/10.1016/S0033-3506\(97\)00047-4](https://doi.org/10.1016/S0033-3506(97)00047-4)
34. Lilienfeld AM. *Foundations of Epidemiology*. New York: Oxford University Press; 1976.
35. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, et al. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med*. 1995;332(14):912–917. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199504063321403>
36. Goodman KJ, O'Rourke K, Day RS, et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in a US-Mexico cohort during the first two years of life. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1348–1355. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyi152>
37. Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniowska KA. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer*. 1995;72(2):511–518. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.364>
38. Cerhan JR, Wallace RB, Folsom AR, et al. Transfusion history and cancer risk in older women. *Ann Intern Med*. 1993;119(1):8–15. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-1-199307010-00002>
39. Freeman LE, Dennis LK, Lynch CF, et al. Toenail arsenic content and cutaneous melanoma in Iowa. *Am J Epidemiol*. 2004;160(7):679–687. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh267>
40. Canto JG, Allison JJ, Kiefe CL, et al. Relation of race and sex to the use of reperfusion therapy in Medicare beneficiaries with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1094–1100. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200004133421505>
41. Metztkor-Cotter E, Kletter Y, Avidor B, et al. Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease. *Clin Infect Dis*. 2003;37(9):1149–1154. doi: <https://doi.org/10.1086/378738>
42. Johnson ES. Bias on withdrawing lost subjects from the analysis at the time of loss, in cohort mortality studies, and in follow-up methods. *J Occup Med*. 1990;32(3):250–254. doi: <https://doi.org/10.1097/00043764-199003000-00013>

43. Berkson J. Limitations of the application of fourfold table analysis to hospital data. *Biom Bull.* 1946;2(3):47. doi: <https://doi.org/10.2307/3002000>
44. Feinstein AR, Walter SD, Horwitz RI. An analysis of Berkson's bias in case-control studies. *J Chronic Dis.* 1986;39(7):495–504. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(86\)90194-3](https://doi.org/10.1016/0021-9681(86)90194-3)
45. Jick H, Vessey MP. Case-control studies in the evaluation of drug-induced illness. *Am J Epidemiol.* 1978;107(1):1–7. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a112502>
46. Hackam DG, Mamdani M, Li P, Redelmeier DA. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet.* 2006;367(9508):413–418. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68041-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68041-0)
47. Smeeth L, Cook C, Fombonne E, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet.* 2004;364(9438):963–969. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17020-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17020-7)
48. Costanza MC. Matching. *Prev Med.* 1995;24(5):425–433. doi: <https://doi.org/10.1006/pmed.1995.1069>
49. Sturmer T, Brenner H. Flexible matching strategies to increase power and efficiency to detect and estimate gene-environment interactions in case-control studies. *Am J Epidemiol.* 2002;155(7):593–602. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/155.7.593>
50. Rothman KJ, Greenland S. Matching. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, eds. 2nd ed. Lippincott Raven; 1998. p. 147–161.
51. Szklo MF, Nieto J. *Epidemiology, Beyond the Basics*. Sudbury (MA): Jones and Bartlett; 2000. p. 40–51.
52. Cole P, MacMahon B. Attributable risk percent in case-control studies. *Br J Prev Soc Med.* 1971;25(4):242–244. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.25.4.242>
53. Gissler M, Hemminki E. The danger of overmatching in studies of the perinatal mortality and birthweight of infants born after assisted conception. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;69(2):73–75. doi: [https://doi.org/10.1016/0301-2115\(95\)02517-0](https://doi.org/10.1016/0301-2115(95)02517-0)
54. Gefeller O, Pfahlerberg A, Brenner H, Windeler J. An empirical investigation on matching in published case-control studies. *Eur J Epidemiol.* 1998;14(4):321–325. doi: <https://doi.org/10.1023/A:1007497104800>
55. Artama M, Ritvanen A, Gissler M, et al. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy—a population-based cohort study in Finland. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):280–287. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyi234>
56. Ebrahim S. Cohorts, infants and children. *Int J Epidemiol.* 2004;33(6):1165–1166. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh368>
57. Walker M, Whincup PH, Shaper AG. The British Regional Heart Study 1975–2004. *Int J Epidemiol.* 2004;33(6):1185–1192. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh295>
58. Wieland S, Dickersin K. Selective exposure reporting and Medline indexing limited the search sensitivity for observational studies of the adverse effects of oral contraceptives. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(6):560–567. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.11.018>
59. Anderson HR, Atkinson RW, Peacock JL, et al. Ambient particulate matter and health effects: publication bias in studies of short-term associations. *Epidemiology.* 2005;16(2):155–163. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000152528.22746.0f>
60. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA.* 2005;294(18):2330–2335. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.294.18.2330>
61. Lukanova A, Soderberg S, Kaaks R, et al. Serum adiponectin is not associated with risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(2):401–402. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0836>
62. Becher H. The concept of residual confounding in regression models and some applications. *Stat Med.* 1992;11(13):1747–1758. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780111308>
63. Brenner H, Blettner M. Controlling for continuous confounders in epidemiologic research. *Epidemiology.* 1997;8(4):429–434. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-199707000-00014>
64. Phillips MR, Yang G, Zhang Y, et al. Risk factors for suicide in China: a national case-control psychological autopsy study. *Lancet.* 2002;360(9347):1728–1736. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11681-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11681-3)
65. Pasquale LR, Kang JH, Manson JE, et al. Prospective study of type 2 diabetes mellitus and risk of primary open-angle glaucoma in women. *Ophthalmology.* 2006. Vol. 113, N 7. P. 1081–1086. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.066>
66. Craig SL, Feinstein AR. Antecedent therapy versus detection bias as causes of neoplastic multimorbidity. *Am J Clin Oncol.* 1999;22(1):51–56. doi: <https://doi.org/10.1097/00000421-199902000-00013>
67. Rogler LH, Mroczek DK, Fellows M, Loftus ST. The neglect of response bias in mental health research. *J Nerv Ment Dis.* 2001;189(3):182–187. doi: <https://doi.org/10.1097/00005053-200103000-00007>
68. Murphy EA. *The logic of medicine*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976.
69. Sackett DL. Bias in analytic research. *J Chronic Dis.* 1979;32(1-2):51–63. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(79\)90012-2](https://doi.org/10.1016/0021-9681(79)90012-2)
70. Johannes CB, Crawford SL, McKinlay JB. Interviewer effects in a cohort study. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 1997;146(5):429–438. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009296>
71. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Buller HR, et al. Risk of venous thrombosis with use of current low-dose oral contraceptives is not explained by diagnostic suspicion and referral bias. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):65–70. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.159.1.65>
72. Feinstein AR. *Clinical epidemiology: the architecture of clinical research*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1985.
73. Yadon ZE, Rodrigues LC, Davies CR, Quigley MA. Indoor and peridomestic transmission of American cutaneous leishmaniasis in northwestern Argentina: a retrospective case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(5):519–526. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2003.68.519>
74. Anoop S, Saravanan B, Joseph A, et al. Maternal depression and low maternal intelligence as risk factors for malnutrition in children: a community based case-control study from South India. *Arch Dis Child.* 2004;89(4):325–329. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2002.009738>
75. Carlin JB, Doyle LW. Sample size. *J Paediatr Child Health.* 2002;38(3):300–304. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.2002.00855.x>
76. Rigby AS, Vail A. Statistical methods in epidemiology. II: A commonsense approach to sample size estimation. *Disabil Rehabil.* 1998;20(11):405–410. doi: <https://doi.org/10.3109/09638289809166102>
77. Schulz KF, Grimes DA. Sample size calculations in randomised trials: mandatory and mystical. *Lancet.* 2005;365(9467):1348–1353. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61034-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61034-3)
78. Drescher K, Timm J, Jockel KH. The design of case-control studies: the effect of confounding on sample size requirements. *Stat Med.* 1990;9(7):765–776. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780090706>
79. Devine OJ, Smith JM. Estimating sample size for epidemiologic studies: the impact of ignoring exposure measurement uncertainty. *Stat Med.* 1998;17(12):1375–1389. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19980630\)17:12<1375::AID-SIM857>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19980630)17:12<1375::AID-SIM857>3.0.CO;2-D)
80. Linn S, Levi L, Grunau PD, et al. Effect measure modification and confounding of severe head injury mortality by age and multiple organ injury severity. *Ann Epidemiol.* 2007;17(2):142–147. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2006.08.004>
81. Altman DG, Lausen B, Sauerbrei W, Schumacher M. Dangers of using “optimal” cutpoints in the evaluation of prognostic factors. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(11):829–835. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/86.11.829>
82. Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med.* 2006;25(1):127–141. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.2331>
83. Greenland S. Avoiding power loss associated with categorization and ordinal scores in dose-response and trend analysis. *Epidemiology.* 1995;6(4):450–454. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-199507000-00025>
84. Royston P, Ambler G, Sauerbrei W. The use of fractional polynomials to model continuous risk variables in epidemiology. *Int J Epidemiol.* 1999;28(5):964–974. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/28.5.964>
85. MacCallum RC, Zhang S, Preacher KJ, Rucker D.D. On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychol Methods.* 2002;7(1):19–40. doi: <https://doi.org/10.1037/1082-989X.7.1.19>

86. Altman D.G. Categorizing continuous variables. In: *Encyclopedia of biostatistics*. Armitage P, Colton T, eds. 2nd ed. Chichester: John Wiley; 2005. pp. 708–711. doi: <https://doi.org/10.1002/0470011815.b2a10012>
87. Cohen J. The cost of dichotomization. *Applied Psychological Measurement*. 1983;7(3):249–253. doi: <https://doi.org/10.1177/014662168300700301>
88. Zhao LP, Kolonel LN. Efficiency loss from categorizing quantitative exposures into qualitative exposures in case-control studies. *Am J Epidemiol*. 1992;136(4):464–474. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116520>
89. Cochran WG. The effectiveness of adjustment by subclassification in removing bias in observational studies. *Biometrics*. 1968;24(2):295–313. doi: <https://doi.org/10.2307/2528036>
90. Clayton D, Hills M. Models for dose-response. Chapter 25. In: *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 1993. P. 249–260.
91. Cox DR. Note on grouping. *J Am Stat Assoc*. 1957;52(280):543–547. doi: <https://doi.org/10.1080/01621459.1957.10501411>
92. Il'yasova D, Hertz-Picciotto I, Peters U, et al. Choice of exposure scores for categorical regression in meta-analysis: a case study of a common problem. *Cancer Causes Control*. 2005;16(4):383–388. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-004-5025-x>
93. Berglund A, Alfredsson L, Cassidy JD, et al. The association between exposure to a rear-end collision and future neck or shoulder pain: a cohort study. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1089–1094. doi: [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00225-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00225-0)
94. Slama R, Werwatz A. Controlling for continuous confounding factors: non- and semiparametric approaches. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005;53(Spec No 2):2S65–2S80. doi: [https://doi.org/10.1016/S0398-7620\(05\)84769-8](https://doi.org/10.1016/S0398-7620(05)84769-8)
95. Greenland S. Introduction to regression modelling. Chapter 21. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, eds. 2nd ed. Lippincott Raven; 1998. pp. 401–432.
96. Thompson WD. Statistical analysis of case-control studies. *Epidemiol Rev*. 1994;16(1):33–50. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036143>
97. Schlesselman JJ. Logistic regression for case-control studies. Chapter 8.2. *Case-control studies: Design, conduct, analysis*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1982. pp. 235–241.
98. Clayton D, Hills M. Choice and interpretation of models. Chapter 27. *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press; 1993. pp. 271–281.
99. Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J*. 1983;286(6376):1489–1493. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.286.6376.1489>
100. International Committee of Medical Journal Editors Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Engl J Med*. 1997;336:309–315. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199701233360422>
101. Mullner M, Matthews H, Altman D.G. Reporting on statistical methods to adjust for confounding: a cross-sectional survey. *Ann Intern Med*. 2002;136(2):122–126. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-136-2-200201150-00009>
102. Olsen J, Basso O. Residual confounding. *Am J Epidemiol*. 1999;149(3):290. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009805>
103. Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, et al. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):396–405. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.11.027>
104. Gotzsche PC. Believability of relative risks and odds ratios in abstracts: cross sectional study. *BMJ*. 2006;333(7561):231–234. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38895.410451.79>
105. Szklo MF, Nieto J. Communicating Results of Epidemiologic Studies. Chapter 9. In: *Epidemiology, Beyond the Basics*. Sudbury (MA): Jones and Bartlett; 2000. pp. 408–430.
106. Chandola T, Brunner E, Marmot M. Chronic stress at work and the metabolic syndrome: prospective study. *BMJ*. 2006;332(7540):521–525. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38693.435301.80>
107. Vach W, Blettner M. Biased estimation of the odds ratio in case-control studies due to the use of ad hoc methods of correcting for missing values for confounding variables. *Am J Epidemiol*. 1991;134(8):895–907. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116164>
108. Little RJ, Rubin DB. A taxonomy of missing-data methods. Chapter 1.4. In: *Statistical Analysis with Missing Data*. New York: Wiley; 2002. pp. 19–23. doi: <https://doi.org/10.1002/9781119013563>
109. Ware JH. Interpreting incomplete data in studies of diet and weight loss. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2136–2137. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMe030054>
110. Rubin DB. Inference and missing data. *Biometrika*. 1976;63(3):581–592. doi: <https://doi.org/10.1093/biomet/63.3.581>
111. Schafer JL. *Analysis of Incomplete Multivariate Data*. London: Chapman & Hall; 1997. doi: <https://doi.org/10.1201/9781439821862>
112. Lipsitz SR, Ibrahim JG, Chen MH, Peterson H. Non-ignorable missing covariates in generalized linear models. *Stat Med*. 1999;18(17-18):2435–2448. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19990915/30\)18:17/18<2435::AID-SIM267>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19990915/30)18:17/18<2435::AID-SIM267>3.0.CO;2-B)
113. Rotnitzky A, Robins J. Analysis of semi-parametric regression models with non-ignorable non-response. *Stat Med*. 1997;16(1-3):81–102. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19970115\)16:1<81::AID-SIM473>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19970115)16:1<81::AID-SIM473>3.0.CO;2-0)
114. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: John Wiley; 1987. doi: <https://doi.org/10.1002/9780470316696>
115. Barnard J, Meng XL. Applications of multiple imputation in medical studies: from AIDS to NHANES. *Stat Methods Med Res*. 1999;8(1):17–36. doi: <https://doi.org/10.1177/096228029900800103>
116. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*. 2006;367(9513):817–824. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68337-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68337-2)
117. Purandare N, Burns A, Daly KJ, et al. Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study. *BMJ*. 2006. Vol. 332, N 7550. P. 1119–1124. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38814.696493.AE>
118. Steyn K, Gaziano TA, Bradshaw D, et al. Hypertension in South African adults: results from the Demographic and Health Survey, 1998. *J Hypertens*. 2001;19(10):1717–1725. doi: <https://doi.org/10.1097/00004872-200110000-00004>
119. Lohr SL. Design Effects. Chapter 7.5. In: *Sampling: Design and Analysis*. Pacific Grove (CA): Duxbury Press; 1999.
120. Dunn NR, Arscott A, Thorogood M. The relationship between use of oral contraceptives and myocardial infarction in young women with fatal outcome, compared to those who survive: results from the MICA case-control study. *Contraception*. 2001;63(2):65–69. doi: [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(01\)00172-X](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(01)00172-X)
121. Rothman KJ, Greenland S. Basic Methods for Sensitivity Analysis and External Adjustment. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, eds. 2nd ed. Lippincott Raven; 1998. pp. 343–357.
122. Custer B, Longstreth WT, Phillips LE, et al. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006;6:152. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-152>
123. Wakefield MA, Chaloupka FJ, Kaufman NJ, et al. Effect of restrictions on smoking at home, at school, and in public places on teenage smoking: cross sectional study. *BMJ*. 2000;321(7257):333–337. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7257.333>
124. Greenland S. The impact of prior distributions for uncontrolled confounding and response bias: a case study of the relation of wire codes and magnetic fields to childhood leukemia. *J Am Stat Assoc*. 2003;98(461):47–54. doi: <https://doi.org/10.1198/01621450338861905>
125. Lash TL, Fink AK. Semi-automated sensitivity analysis to assess systematic errors in observational data. *Epidemiology*. 2003;14(4):451–458. doi: <https://doi.org/10.1097/01.EDE.0000071419.41011.cf>
126. Phillips CV. Quantifying and reporting uncertainty from systematic errors. *Epidemiology*. 2003;14(4):459–466. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000072106.65262.ae>
127. Cornfield J, Haenszel W, Hammond EC, et al. Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22(1):173–203.

128. Langholz B. Factors that explain the power line configuration wiring code-childhood leukemia association: what would they look like? *Bioelectromagnetics*. 2001;Suppl 5:S19–S31. doi: [https://doi.org/10.1002/1521-186x\(2001\)22:5+::aid-bem1021>3.3.co;2-9](https://doi.org/10.1002/1521-186x(2001)22:5+::aid-bem1021>3.3.co;2-9)
129. Eisner MD, Smith AK, Blanc PD. Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns. *JAMA*. 1998;280(22):1909–1914. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.22.1909>
130. Dunne MP, Martin NG, Bailey JM, et al. Participation bias in a sexuality survey: psychological and behavioural characteristics of responders and non-responders. *Int J Epidemiol*. 1997;26(4): 844–854. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/26.4.844>
131. Schuz J, Kaatsch P, Kaletsch U, et al. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999;28(4):631–639. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/28.4.631>
132. Cnattingius S, Zack M, Ekblom A, et al. Prenatal and neonatal risk factors for childhood myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(5):441–445.
133. Schuz J. Non-response bias as a likely cause of the association between young maternal age at the time of delivery and the risk of cancer in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17(1): 106–112. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3016.2003.00460.x>
134. Slattery ML, Edwards SL, Caan BJ, et al. Response rates among control subjects in case-control studies. *Ann Epidemiol*. 1995;5(3): 245–249. doi: [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(94\)00113-8](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(94)00113-8)
135. Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet*. 2002;359(9304):431–434. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)07605-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07605-5)
136. Olson SH, Voigt LF, Begg CB, Weiss NS. Reporting participation in case-control studies. *Epidemiology*. 2002;13(2):123–126. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-200203000-00004>
137. Morton LM, Cahill J, Hartge P. Reporting participation in epidemiologic studies: a survey of practice. *Am J Epidemiol*. 2006;163(3):197–203. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwj036>
138. Olson SH. Reported participation in case-control studies: changes over time. *Am J Epidemiol*. 2001;154(6):574–581. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/154.6.574>
139. Sandler DP. On revealing what we'd rather hide: the problem of describing study participation. *Epidemiology*. 2002;13(2):117. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-200203000-00001>
140. Hepworth SJ, Schoemaker MJ, Muir KR, et al. Mobile phone use and risk of glioma in adults: case-control study. *BMJ*. 2006;332(7546): 883–887. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38720.687975.55>
141. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract*. 2003;20(6):696–705. doi: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmg613>
142. Egger M, Juni P, Bartlett C. Value of flow diagrams in reports of randomized controlled trials. *JAMA*. 2001;285(15):1996–1999. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.15.1996>
143. Osella AR, Misciagna G, Guerra VM, et al. Hepatitis C virus (HCV) infection and liver-related mortality: a population-based cohort study in southern Italy. The Association for the Study of Liver Disease in Puglia. *Int J Epidemiol*. 2000;29(5):922–927. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/29.5.922>
144. Dales LG, Ury HK. An improper use of statistical significance testing in studying covariables. *Int J Epidemiol*. 1978;7(4):373–375. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/7.4.373>
145. Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol*. 1993;138(11):923–936. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116813>
146. Tanis BC, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. Oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1787–1793. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003216>
147. Rothman KJ, Greenland S. Precision and Validity in Epidemiologic Studies. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, eds. 2nd ed. Lippincott Raven; 1998. pp. 120–125.
148. Clark TG, Altman DG, De Stavola BL. Quantification of the completeness of follow-up. *Lancet*. 2002;359(9314):1309–1310. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08272-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08272-7)
149. Qiu C, Fratiglioni L, Karp A, et al. Occupational exposure to electromagnetic fields and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology*. 2004;15(6):687–694. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000142147.49297.9d>
150. Kengeya-Kayondo JF, Kamali A, Nunn AJ, et al. Incidence of HIV-1 infection in adults and socio-demographic characteristics of seroconverters in a rural population in Uganda: 1990–1994. *Int J Epidemiol*. 1996;25(5):1077–1082. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/25.5.1077>
151. Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ Health Perspect*. 2004;112(11):1188–1192. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.6972>
152. Salo PM, Arbes SJ, Sever M, et al. Exposure to *Alternaria alternata* in US homes is associated with asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):892–898. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.07.037>
153. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet*. 2002;359(9318):1686–1689. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08594-X)
154. Sasieni P. A note on the presentation of matched case-control data. *Stat Med*. 1992;11(5):617–620. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780110506>
155. Lee GM, Neutra RR, Hristova L, et al. A nested case-control study of residential and personal magnetic field measures and miscarriages. *Epidemiology*. 2002;13(1):21–31. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-200201000-00005>
156. Tiihonen J, Walhbeck K, Lonnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ*. 2006;333(7561):224. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38881.382755.2F>
157. Christenfeld NJ, Sloan RP, Carroll D, Greenland S. Risk factors, confounding, and the illusion of statistical control. *Psychosom Med*. 2004;66(6):868–875. doi: <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000140008.70959.41>
158. Smith GD, Phillips A. Declaring independence: why we should be cautious. *J Epidemiol Community Health*. 1990;44(4):257–258. doi: <https://doi.org/10.1136/jech.44.4.257>
159. Greenland S, Neutra R. Control of confounding in the assessment of medical technology. *Int J Epidemiol*. 1980;9(4): 361–367. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/9.4.361>
160. Robins JM. Data, design, and background knowledge in etiologic inference. *Epidemiology*. 2001;12(3):313–320. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-200105000-00011>
161. Sagiv SK, Tolbert PE, Altshul LM, Korrick SA. Organochlorine exposures during pregnancy and infant size at birth. *Epidemiology*. 2007;18(1):120–129. doi: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000249769.15001.7c>
162. World Health Organization. *Body Mass Index (BMI)*. 2007. Available online: http://www.euro.who.int/nutrition/20030507_1. Accessed on September 10, 2007.
163. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14065-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14065-2)
164. Hill AB. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58(5):295–300. doi: <https://doi.org/10.1177/003591576505800503>
165. Vineis P. Causality in epidemiology. *Soz Präventivmed*. 2003; 48(2):80–87. doi: <https://doi.org/10.1007/s00038-003-1029-7>
166. Empena JP, Ducimetiere P, Arveiler D, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J*. 2003;24(21): 1903–1911. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.002>
167. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353(9164):1547–1557. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04021-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04021-0)
168. Cambien F, Chretien JM, Ducimetiere P, et al. Is the relationship between blood pressure and cardiovascular risk dependent on body mass index? *Am J Epidemiol*. 1985;122(3):434–442. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a114124>
169. Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am*

- J Public Health. 1991;81(12):1630–1635. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.81.12.1630>
170. Tibshirani R. A plain man's guide to the proportional hazards model. *Clin Invest Med*. 1982;5(1):63–68.
171. Rockhill B, Newman B, Weinberg C. Use and misuse of population attributable fractions. *Am J Public Health*. 1998;88(1):15–19. doi: <https://doi.org/10.2105/AJPH.88.1.15>
172. Uter W, Pfahlerberg A. The application of methods to quantify attributable risk in medical practice. *Stat Methods Med Res*. 2001;10(3):231–237. doi: <https://doi.org/10.1177/096228020101000305>
173. Schwartz LM, Woloshin S, Dvorin EL, Welch HG. Ratio measures in leading medical journals: structured review of accessibility of underlying absolute risks. *BMJ*. 2006;333(7581):1248. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38985.564317.7C>
174. Nakayama T, Zaman MM, Tanaka H. Reporting of attributable and relative risks, 1966–97. *Lancet*. 1998. Vol. 351, N 9110. P. 1179. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79123-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79123-6)
175. Cornfield J. A method of estimating comparative rates from clinical data; applications to cancer of the lung, breast, and cervix. *J Natl Cancer Inst*. 1951;11(6):1269–1275.
176. Pearce N. What does the odds ratio estimate in a case-control study? *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1189–1192. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/22.6.1189>
177. Rothman KJ, Greenland S, Rothman KJ, Greenland S. Measures of Disease Frequency. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, eds. 2nd ed. Lippincott Raven; 1998. pp. 44–45.
178. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ*. 1954;1(4877):1451–1455. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4877.1451>
179. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362(9387):847–852. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14338-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14338-3)
180. Greenland S. Applications of Stratified Analysis Methods. In: *Modern epidemiology*. Rothman KJ, Greenland S, eds. 2nd ed. Lippincott Raven, 1998. pp. 295–297.
181. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol*. 2001;30(3):427–432. discussion. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/30.3.427>
182. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet*. 1994;344(8935):1453–1457. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90286-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90286-0)
183. Botto LD, Khoury MJ. Commentary: facing the challenge of gene-environment interaction: the two-by-four table and beyond. *Am J Epidemiol*. 2001;153(10):1016–1020. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/153.10.1016>
184. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004;141(10):764–770. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00007>
185. Martinelli I, Taioli E, Battaglioli T, et al. Risk of venous thromboembolism after air travel: interaction with thrombophilia and oral contraceptives. *Arch Intern Med*. 2003;163(22):2771–2774. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.22.2771>
186. Kyzas PA, Loizou KT, Ioannidis JP. Selective reporting biases in cancer prognostic factor studies. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(14):1043–1055. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji184>
187. Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol*. 1980;112(4):467–470. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113015>
188. Saracci R. Interaction and synergism. *Am J Epidemiol*. 1980;112(4):465–466. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113014>
189. Rothman KJ. *Epidemiology. An introduction*. Oxford: Oxford University Press; 2002. pp. 168–180.
190. Rothman KJ. *Interactions Between Causes. Modern epidemiology*. Boston: Little Brown; 1986. pp. 311–326.
191. Hess DR. How to write an effective discussion. *Respir Care*. 2004;49(10):1238–1241.
192. Horton R. The hidden research paper. *JAMA*. 2002;287(21):2775–2778. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.287.21.2775>
193. Horton R. The rhetoric of research. *BMJ*. 1995;310(6985):985–987. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6985.985>
194. Docherty M, Smith R. The case for structuring the discussion of scientific papers. *BMJ*. 1999;318(7193):1224–1225. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7193.1224>
195. Perneger TV, Hudelson PM. Writing a research article: advice to beginners. *Int J Qual Health Care*. 2004;16(3):191–192. doi: <https://doi.org/10.1093/intqhc/mzh053>
196. *Annals of Internal Medicine. Information for authors*. Available online: http://www.annals.org/shared/author_info.html. Accessed on September 10, 2007.
197. Maldonado G, Poole C. More research is needed. *Ann Epidemiol*. 1999;9(1):17–18. doi: [https://doi.org/10.1016/S1047-2797\(98\)00050-7](https://doi.org/10.1016/S1047-2797(98)00050-7)
198. Phillips CV. The economics of 'more research is needed'. *Int J Epidemiol*. 2001;30(4):771–776. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/30.4.771>
199. Winkleby MA, Kraemer HC, Ahn DK, Varady AN. Ethnic and socioeconomic differences in cardiovascular disease risk factors: findings for women from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *JAMA*. 1998;280(4):356–362. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.4.356>
200. Galuska DA, Will JC, Serdula MK, Ford ES. Are health care professionals advising obese patients to lose weight? *JAMA*. 1999;282(16):1576–1578. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.282.16.1576>
201. Spearman C. The proof and measurement of association between two things. *Am J Psychol*. 1904;15(1):72–101. doi: <https://doi.org/10.2307/1412159>
202. Fuller WA, Hidiogrou M.A. Regression estimates after correcting for attenuation. *J Am Stat Assoc*. 1978;73(361):99–104. doi: <https://doi.org/10.1080/01621459.1978.10480011>
203. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765–774. doi: [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90878-9](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)90878-9)
204. Phillips AN, Smith GD. How independent are “independent” effects? Relative risk estimation when correlated exposures are measured imprecisely. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1223–1231. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(91\)90155-3](https://doi.org/10.1016/0895-4356(91)90155-3)
205. Phillips AN, Smith GD. Bias in relative odds estimation owing to imprecise measurement of correlated exposures. *Stat Med*. 1992;11(7):953–961. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780110712>
206. Greenland S. The effect of misclassification in the presence of covariates. *Am J Epidemiol*. 1980;112(4):564–569. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a113025>
207. Poole C, Peters U, Il'yasova D, Arab L. Commentary: This study failed? *Int J Epidemiol*. 2003;32(4):534–535. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyg197>
208. Kaufman JS, Cooper RS, McGee DL. Socioeconomic status and health in blacks and whites: the problem of residual confounding and the resiliency of race. *Epidemiology*. 1997;8(6):621–628. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-199710000-00002>
209. Greenland S. Randomization, statistics, and causal inference. *Epidemiology*. 1990;1(6):421–429. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-19901000-00003>
210. Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science*. 1995;269(5221):164–169. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7618077>
211. Temple R. Meta-analysis and epidemiologic studies in drug development and postmarketing surveillance. *JAMA*. 1999;281(9):841–844. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.281.9.841>
212. Greenberg RS, Shuster JL. Epidemiology of cancer in children. *Epidemiol Rev*. 1985;7:22–48. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a036284>
213. Kushi LH, Mink PJ, Folsom AR, et al. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 1999;149(1):21–31. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009723>
214. Kemmeren JM, Algra A, Meijers JC, et al. Effect of second- and third-generation oral contraceptives on the protein C system in the absence or presence of the factor V Leiden mutation: a randomized trial. *Blood*. 2004;103(3):927–933. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2003-04-1285>
215. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9327):119–129. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09411-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09411-4)

216. Campbell DT. Factors relevant to the validity of experiments in social settings. *Psychol Bull.* 1957;54(4):297–312. doi: <https://doi.org/10.1037/h0040950>
217. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):515–524. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00016>
218. Krinsky S, Rothenberg LS. Conflict of interest policies in science and medical journals: editorial practices and author disclosures. *Sci Eng Ethics.* 2001;7(2):205–218. doi: <https://doi.org/10.1007/s11948-001-0041-7>
219. Bekelman JE, Li Y, Gross C. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA.* 2003;289(4):454–465. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.4.454>
220. Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med.* 1986;1(3):155–158. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02602327>
221. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med.* 1998;338(2):101–106. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199801083380206>
222. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ.* 2003;326(7400):1167–1170. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1167>
223. Als-Nielsen B, Chen W, Gluud C, Kjaergard LL. Association of funding and conclusions in randomized drug trials: a reflection of treatment effect or adverse events? *JAMA.* 2003;290(7):921–928. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.290.7.921>
224. Barnes DE, Bero LA. Why re s on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA.* 1998;279(19):1566–1570. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.279.19.1566>
225. Barnes DE, Bero LA. Industry-funded research and conflict of interest: an analysis of research sponsored by the tobacco industry through the Center for Indoor Air Research. *J Health Polit Policy Law.* 1996;21(3):515–542. doi: <https://doi.org/10.1215/03616878-21-3-515>
226. Glantz SA, Barnes DE, Bero L, et al. Looking through a keyhole at the tobacco industry. The Brown and Williamson documents. *JAMA.* 1995;274(3):219–224. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530030039032>
227. Huss A, Egger M, Hug K, et al. Source of funding and results of studies of health effects of mobile phone use: systematic review of experimental studies. *Environ Health Perspect.* 2007;115(1):1–4. doi: <https://doi.org/10.1289/ehp.9149>
228. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis.* 2002;190(9):583–592. doi: <https://doi.org/10.1097/00005053-200209000-00002>
229. Aspinall RL, Goodman NW. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *BMJ.* 1995;311(7009):844–846. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7009.844>
230. Chan AW, Hrobjartsson A, Haahr MT, et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004;291(20):2457–2465. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2457>
231. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ.* 2003;326(7400):1171–1173. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1171>
232. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2):MR000005. doi: [10.1002/14651858.MR000005.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.MR000005.pub3)
233. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet.* 2001;357(9263):1191–1194. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04337-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04337-3)
234. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008–2012. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
235. Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):663–694. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-8-200104170-00012>
236. Moher D. CONSORT: an evolving tool to help improve the quality of reports of randomized controlled trials. Consolidated Standards of Reporting Trials. *JAMA.* 1998;279(18):1489–1491. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.279.18.1489>
237. Begg C., Cho M., Eastwood S., et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA.* 1996;276(8):637–639. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.276.8.637>

J.F. Cohen^{1, 2}, D.A. Korevaar¹, D.G. Altman³, D.E. Bruns⁴, C.A. Gatsonis⁵, L. Hooft⁶, L. Irwig⁷, D. Levine^{8, 9}, J.B. Reitsma⁶, H.C.W. de Vet¹⁰, P.M.M. Bossuyt¹

¹ University of Amsterdam, Амстердам, Нидерланды

² Paris Descartes University, Париж, Франция

³ University of Oxford, Оксфорд, Великобритания

⁴ University of Virginia School of Medicine, Шарлотсвилл, Вирджиния, США

⁵ Brown University School of Public Health, Провиденс, Род-Айленд, США

⁶ University of Utrecht, Утрехт, Нидерланды

⁷ University of Sydney, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

⁸ Beth Israel Deaconess Medical Center, Бостон, Массачусетс, США

⁹ Radiology Editorial Office, Бостон, Массачусетс, США

¹⁰ VU University Medical Center, Амстердам, Нидерланды

Рекомендации по составлению отчетов о диагностических исследованиях (STARD 2015): разъяснения и уточнения

Статья поступила: 25.05.2022, принята к печати: 14.06.2022

Диагностические исследования (*diagnostic accuracy studies*), как и другие клинические исследования, подвержены риску систематических ошибок (*bias*) из-за недостатков дизайна и проведения, а их результаты могут оказаться неприменимыми к другим группам пациентов и в других условиях. Читатели должны быть достаточно подробно проинформированы о дизайне и проведении диагностического исследования, чтобы судить о надежности (*trustworthiness*) и применимости (*applicability*) его результатов. Руководство STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*) разработано с целью обеспечить полноту и прозрачность отчетов о диагностических исследованиях. Оно содержит перечень основных пунктов отчета, который может быть использован авторами, рецензентами и читателями как контрольный список (*checklist*) для отслеживания полноты представляемой информации. Здесь представлено обновленное руководство STARD, все материалы которого, включая контрольный список, доступны на <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>. В данной статье приведены обоснования для 30 пунктов руководства и описание того, что требуется от авторов для составления достаточно информативных отчетов об исследованиях. Настоящая статья является переводом оригинальной публикации под редакцией д.м.н. Р.Т. Сайгитова. Перевод впервые опубликован в *Digital Diagnostics*. doi: 10.17816/DD71031. Публикуется с незначительными изменениями, связанными с литературным редактированием текста перевода.

Ключевые слова: STARD, диагностические исследования, клинические исследования, дизайн исследования, систематические ошибки, надежность, применимость

Для цитирования (перевод): Jérémie F. Cohen, Daniël A. Korevaar, Douglas G. Altman, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Lotty Hooft, Les Irwig, Deborah Levine, Johannes B. Reitsma, Henrica C.W. de Vet, Patrick M.M. Bossuyt. Рекомендации по составлению отчетов о диагностических исследованиях (STARD 2015): разъяснения и уточнения. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(3):209–228. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2427>

Для цитирования (оригинальная статья): Jérémie F. Cohen, Daniël A. Korevaar, Douglas G. Altman, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Lotty Hooft, Les Irwig, Deborah Levine, Johannes B. Reitsma, Henrica C. W. de Vet, Patrick M. M. Bossuyt. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6:e012799. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

КТ — компьютерная томография

КТК — КТ-колонография

МРТ — магнитно-резонансная томография

ЭКГ — электрокардиограмма

CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials — единые стандарты представления результатов испытаний) — в заявлении представлены перечень вопросов и схема проведения рандомизированных контролируе-

мых исследований, которые могут быть использованы авторами при составлении отчетов о результатах

QUADAS-2 (Quality Assessment Tool For Diagnostic Accuracy Studies) — опросник, разработанный для оценки качества диагностических исследований точности

STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) — стандарты отчетности об исследованиях точности диагностики

ВВЕДЕНИЕ

Диагностические исследования (*diagnostic accuracy studies*) подвержены риску систематических ошибок (*bias*), что характерно и для других клинических исследований. Основные источники систематических ошибок

кроются в методологических недостатках, особенно отбора участников, сбора данных, выполнения или интерпретации результатов диагностического теста, анализа данных [1, 2]. В итоге показатели чувствительности (*sensitivity*) и специфичности (*specificity*) такого

Таблица 1. Основные термины руководства STARD
Table 1. Key STARD terminology

Термин	Значение
Медицинский тест	Любой метод сбора дополнительной информации о текущем или будущем состоянии здоровья пациента
Индексный (основной) тест (<i>index test</i>)	Исследуемый тест
Целевое состояние	Заболевание или состояние, которое, как ожидается, будет обнаружено с помощью индексного теста
Клинический референсный тест (<i>reference standard</i>)	Наилучший доступный метод для установления наличия или отсутствия целевого состояния. Безошибочный референсный стандарт — «золотой стандарт»
Чувствительность	Доля лиц с целевым состоянием и положительными результатами индексного теста
Специфичность	Доля лиц без целевого состояния и отрицательными результатами индексного теста
Предназначение теста	Использование индексного теста для диагностики, скрининга, определения стадии заболевания, мониторинга, надзора, предсказания, прогнозирования или других целей
Роль теста	Положение индексного теста по отношению к другим тестам при применении в одинаковых обстоятельствах: например, тест, используемый для сортировки (предварительный тест), замещающий тест, дополнительный тест или новый тест
Сомнительные результаты	Результаты, которые не являются положительными или отрицательными

теста, сравниваемые с показателями референсного теста (*reference standard*), могут быть ошибочными, систематически отклоняясь от тех результатов, которые могли быть получены в идеальных условиях (табл. 1). Подобные смещения приводят к неверным рекомендациям по тестированию, негативно влияют на исходы пациентов и политику здравоохранения в целом.

Диагностическая точность (*accuracy*) не является неотъемлемым свойством теста. При идентификации пациентов с изучаемым состоянием (*target condition*) точность теста зависит от условий его проведения, характеристик пациентов и результатов предыдущего тестирования [2]. Эти источники вариабельности диагностической точности актуальны для тех, кто пытается ответить на кон-

Jérémie F. Cohen^{1, 2}, Dani  l A. Korevaar¹, Douglas G. Altman³, David E. Bruns⁴, Constantine A. Gatsonis⁵, Lotty Hooft⁶, Les Irwig⁷, Deborah Levine^{8, 9}, Johannes B. Reitsma⁶, Henrica C.W. de Vet¹⁰, Patrick M.M. Bossuyt¹

- ¹ University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
- ² Paris Descartes University, Paris, France
- ³ University of Oxford, Oxford, UK
- ⁴ University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, Virginia, USA
- ⁵ Brown University School of Public Health, Providence, Rhode Island, USA
- ⁶ University of Utrecht, Utrecht, The Netherlands
- ⁷ University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia
- ⁸ Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA
- ⁹ Radiology Editorial Office, Boston, Massachusetts, USA
- ¹⁰ VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. Translation to Russian

Diagnostic accuracy studies are, like other clinical studies, at risk of bias due to shortcomings in design and conduct, and the results of a diagnostic accuracy study may not apply to other patient groups and settings. Readers of study reports need to be informed about study design and conduct, in sufficient detail to judge the trustworthiness and applicability of the study findings. The STARD statement (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies) was developed to improve the completeness and transparency of reports of diagnostic accuracy studies. STARD contains a list of essential items that can be used as a checklist, by authors, reviewers and other readers, to ensure that a report of a diagnostic accuracy study contains the necessary information. STARD was recently updated. All updated STARD materials, including the checklist, are available at <http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard>. Here, we present the STARD 2015 explanation and elaboration document. Through commented examples of appropriate reporting, we clarify the rationale for each of the 30 items on the STARD 2015 checklist, and describe what is expected from authors in developing sufficiently informative study reports.

Present article is Russian-language translation of the original manuscript edited by Doctor of Medicine R.T. Sayg  tov. Present translation was first published in Digital Diagnostics. doi: 10.17816/DD71031. It is published with minor changes related to the literary editing of the translation itself.

Keywords: STARD, diagnostic accuracy studies, clinical studies, bias, study design, applicability, trustworthiness

For citation (translation): Jérémie F. Cohen, Dani  l A. Korevaar, Douglas G. Altman, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Lotty Hooft, Les Irwig, Deborah Levine, Johannes B. Reitsma, Henrica C.W. de Vet, Patrick M.M. Bossuyt. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(3):209–228. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2427>

For citation (original article): Jérémie F. Cohen, Dani  l A. Korevaar, Douglas G. Altman, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Lotty Hooft, Les Irwig, Deborah Levine, Johannes B. Reitsma, Henrica C. W. de Vet, Patrick M. M. Bossuyt. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6:e012799. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>

кретный вопрос о применимости результатов исследования к определенным условиям. Риск систематических ошибок и опасения по поводу применимости результатов исследования — два ключевых компонента инструмента QUADAS-2, разработанного для оценки качества диагностических исследований [3].

Читатели могут судить о риске систематической ошибки и применимости результатов диагностического исследования только в том случае, если они найдут необходимую для этого информацию в отчете об исследовании. Опубликованный отчет должен содержать всю важную информацию, на основании которой можно судить о надежности (*trustworthiness*) и актуальности (*relevance*) выводов исследования вместе с полным и информативным описанием его результатов.

К сожалению, в нескольких обзорах было показано, что отчеты диагностических исследований зачастую непрозрачно описывают ключевые элементы [4–6]. Важная информация об участниках, дизайне исследования и фактических результатах часто отсутствует, а рекомендации авторов о применении изученного теста часто чрезмерны и чересчур оптимистичны.

Руководство STARD имеет целью способствовать составлению более полных и прозрачных отчетов о диагностических исследованиях [7]. По аналогии со стандартами представления результатов рандомизированных исследований (CONSORT) [8, 9] рекомендации STARD представлены в виде перечня пунктов, которые следует описывать в любых отчетах о диагностических исследованиях.

Руководство STARD впервые опубликовано в 2003 г. и пересмотрено в 2015 г. [10]. Обновление было выполнено для того, чтобы дополнить руководство актуальными сведениями об источниках систематической ошибки, вариабельности и других проблемах отчетности, а также упростить использование рекомендаций STARD. Обновленное руководство теперь включает 30 ключевых пунктов (табл. 2).

Ниже представлены рекомендации STARD 2015 с пояснениями и уточнениями. Это расширенная и обновленная версия документа, опубликованного в 2003 г. [11]. Комментируя в качестве примеров фрагменты из опубликованных работ, мы обосновываем применение каждого пункта руководства STARD 2015 и описываем, что ожидается от авторов.

Мы уверены, что представленная нами информация поможет исследователям в написании информативных исследовательских отчетов, а также поможет рецензентам, редакторам и читателям убедиться, что представленные на рассмотрение и опубликованные рукописи о диагностических исследованиях достаточно подробны.

КОНТРОЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ STARD 2015: ПОЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

Название или аннотация

1. Обозначение (в названии или в аннотации) как исследования диагностической точности (диагностическое исследование) с указанием хотя бы одного показателя точности, такого как чувствительность, специфичность, прогностическая значимость (predictive values) или площадь под ROC-кривой

Пример

«Основные показатели исходов: чувствительность и специфичность КТ-колонографии при выявлении лиц с прогрессирующей неоплазией (прогрессирующая аденома или колоректальный рак) с диаметром новообразования не менее 6 мм» [12].

Пояснение

Электронные базы данных, такие как MEDLINE и Embase, незаменимы при поиске биомедицинских исследований по определенной теме. Чтобы облегчить поиск своей статьи, авторы могут явно идентифицировать ее как отчет о диагностическом исследовании. Это может быть выполнено с использованием в заголовке и/или аннотации терминов, которые относятся к показателям диагностической точности, например «чувствительность» (*sensitivity*), «специфичность» (*specificity*), «положительная прогностическая значимость» (*positive predictive value*), «отрицательная прогностическая значимость» (*negative predictive value*), «площадь под ROC-кривой» (*area under the curve; AUC*) или «отношение правдоподобия» (*likelihood ratio*).

С 1991 г. в MEDLINE для индексирования диагностических исследований введено специальное ключевое слово (заголовок предметной рубрики MeSH; *Medical Subject Headings*) «Чувствительность и Специфичность» (*Sensitivity and Specificity*). К сожалению, чувствительность поиска таких исследований по заголовку MeSH не превышает 51% [13]. По состоянию на май 2015 г. в словаре Embase (тезаурус Emtree) содержатся ключевые слова (теги) для 38 типов исследований; «исследование точности диагностических тестов» (*diagnostic test accuracy study*) — одно из них, но появилось оно лишь в 2011 г.

В приведенном выше примере авторы упомянули термины «чувствительность» и «специфичность» в аннотации. При использовании одного из этих терминов в поисковом запросе статья будет извлечена из базы данных и легко идентифицирована как диагностическое исследование.

Аннотация

2. Структурированное краткое описание дизайна исследования, методов, результатов и выводов (более подробно см. рекомендации STARD по оформлению аннотаций)

Пример

См. рекомендации STARD по оформлению аннотаций (контрольный перечень доступен на сайте <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard-abstracts/>).

Пояснение

Читатели используют аннотации, чтобы решить, следует ли им открыть полный отчет об исследовании и потратить время на его чтение. В тех случаях, когда невозможно получить доступ к полному отчету об исследовании или когда время ограничено, можно предположить, что клинические решения будут основываться только на информации, представленной в аннотации.

В двух недавних литературных обзорах аннотации диагностических исследований, опубликованные в журналах с высоким импакт-фактором или представленные на международной научной конференции, были признаны недостаточно информативными, поскольку ключевые данные о цели исследования, его методах, результатах и их применимости часто отсутствовали [14, 15].

Информативные аннотации помогают читателям оперативно и критично оценивать достоверность (*validity*) исследования (риск систематических ошибок; *risk of bias*) и применимость его результатов к клиническим условиям (обобщаемость; *generalisability*). Структурированные аннотации с отдельными заголовками для целей, методов, результатов и их интерпретации упрощают читателям поиск необходимой информации [16].

Основанные на STARD 2015 недавно разработанные рекомендации STARD для аннотаций (STARD for Abstracts)

Таблица 2. Контрольный перечень STARD 2015 [10]

Table 2. The STARD 2015 list [10]

Раздел статьи	№	Пункт
Название или аннотация		
	1	Обозначение (в названии или в аннотации) как исследования диагностической точности (диагностическое исследование) с указанием хотя бы одного показателя точности (такого как чувствительность, специфичность, прогностическая значимость или площадь под ROC-кривой)
Аннотация		
	2	Структурированное краткое описание дизайна исследования, методов, результатов и выводов (более подробно см. рекомендации STARD по оформлению аннотаций)
Введение		
	3	Научные и клинические предпосылки, включая предполагаемое использование и клиническую роль индексного теста
	4	Цели и гипотезы исследования
Методы		
Дизайн исследования	5	Источники и сбор данных до (проспективное исследование) или после (ретроспективное исследование) проведения индексного и референсного тестов
Участники	6	Критерии отбора
	7	Основания, по которым определяли участников, потенциально подходящих для отбора в исследование (симптомы, результаты предыдущих диагностических тестов, включение в регистр)
	8	Место и время скрининга участников, потенциально подходящих для отбора в исследование (учреждения, местоположение и даты)
	9	Формирование выборки участников: последовательная, случайная или «удобная» для исследователя
Методы диагностического исследования	10А	Детальное описание индексного теста, позволяющее повторить его
	10Б	Детальное описание референсного теста, позволяющее повторить его
	11	Обоснование выбора референсного теста (при наличии аналогов)
	12А	Определение и обоснование пороговых значений положительных результатов или категорий индексного теста, различая запланированное и выведенное в результате разведочного анализа
	12Б	Определение и обоснование пороговых значений положительных результатов или категорий референсного теста, различая запланированное и выведенное в результате разведочного анализа
	13А	Доступность клинических данных и информации о результатах референсного теста тем, кто проводил или фиксировал результаты индексного теста
	13Б	Доступность клинических данных и информации о результатах индексного теста тем, кто оценивал результаты референсного теста
Анализ	14	Методы оценки или сравнения показателей диагностической точности
	15	Действия в отношении сомнительных результатов индексного или референсного тестов
	16	Действия в отношении отсутствующих (неполных) данных индексного и референсного тестов
	17	Анализ вариабельности диагностической точности с дифференциацией запланированного и установленного после получения данных результатов разведочного анализа
	18	Запланированный размер выборки и его определение
Результаты		
Участники	19	Формирование выборки исследования
	20	Характеристика участников исследования (демографические и клинические данные)
	21А	Распределение пациентов с целевым состоянием по тяжести заболевания
	21Б	Распределение пациентов без целевого состояния по альтернативным диагнозам
	22	Временной интервал и любые медицинские вмешательства между выполнением индексного и референсного тестов
Результаты диагностического исследования	23	Таблицы сопряженности (или распределение) результатов индексного и референсного тестов
	24	Оценка диагностического показателя и ее точность (например, 95% доверительный интервал)
	25	Любые нежелательные последствия выполнения индексного или референсного тестов
Обсуждение		
	26	Ограничения исследования, включая источники потенциальных систематических ошибок, статистической неопределенности и ограниченной обобщаемости результатов
	27	Значение для практики, включая предполагаемое использование и клиническую роль индексного теста
Дополнительная информация		
	28	Регистрационный номер исследования и наименование регистра
	29	Доступ к полному протоколу исследования
	30	Источники финансирования, другие виды поддержки и роль спонсоров исследования

содержат ключевые пункты, которые должны быть включены в аннотации журнальных статей или материалов конференций.

Введение

3. Научные и клинические предпосылки, включая предполагаемое использование и клиническую роль индексного теста

Пример

«Необходимость повышения эффективности использования рентгенографии в отделениях неотложной помощи уже давно подтверждена документально. Такая потребность часто возникает в отношении пациентов с острой травмой голеностопного сустава, которых обычно направляют на рентгенографию, несмотря на то, что вероятность перелома составляет менее 15%. Процедура направления и результаты рентгенографии для пациентов с травмами коленного сустава описаны менее четко и могут быть менее эффективными, чем для пациентов с травмами голеностопа. <...> Огромный объем недорогих тестов, таких как обычная рентгенография, может способствовать росту затрат на здравоохранение в такой же степени, как и высокотехнологичные процедуры, проводимые в небольшом количестве. <...> Если это будет подтверждено в последующих исследованиях, правило принятия решения для пациентов с травмой колена может привести к значительному сокращению использования рентгенографии колена и значительной экономии средств здравоохранения без ущерба для пациента» [17].

Пояснение

Во введении к отчетам о научных исследованиях авторы должны обосновать необходимость их проведения. При этом они могут ссылаться на предыдущие работы по теме, сохраняющуюся неопределенность и клинические последствия этих пробелов в знаниях (*knowledge gap*). Чтобы помочь читателям оценить значение исследования, авторы могут разъяснить предполагаемое использование и клиническую роль изучаемого теста (*index test*).

Тест может быть предназначен для таких целей, как диагностика, скрининг, определение стадии заболевания (*staging*), мониторинг, надзор (*surveillance*), прогнозирование, выбор терапии или другое [18]. Клиническая роль изучаемого теста связана с его ожидаемой позицией относительно других тестов в клиническом протоколе (*clinical pathway*) [19]. Например, предварительный тест (*triage test*) будет использоваться перед существующим тестом, потому что он менее затратный или обременительный, но часто также и менее точный. Дополнительный тест (*add-on test*) будет проводиться после существующих тестов для повышения точности общей стратегии тестирования путем выявления ложноположительных или ложноотрицательных результатов первоначального теста. В некоторых случаях вместо основного теста может использоваться новый.

Определение предназначения и клинической роли теста определит дизайн (схему) исследования, а также целевой уровень чувствительности и специфичности; из этих определений следуют критерии отбора, как и где искать подходящих участников, как выполнять тесты и интерпретировать их результаты [19].

Определение клинической роли полезно для оценки относительной значимости потенциальных ошибок (ложноположительных и ложноотрицательных результатов), допущенных при выполнении исследуемого или индексного теста (*index test*). Например, предварительный тест

для исключения заболевания должен быть высокочувствительным, тогда как тест, нацеленный на выявление заболевания, — высокоспецифичным.

В вышеприведенном примере предполагаемая цель использования — диагностика переломов у пациентов с острыми травмами коленного сустава, а потенциальная клиническая роль — предварительный тест с целью сортировки пациентов. Рентгенография (основной тест) будет проводиться лишь у пациентов с положительным результатом недавно разработанного правила принятия решения. Авторам следует описать современные научные и клинические предпосылки изучаемой проблемы со здоровьем, а также причину, в связи с которой они стремятся разработать предварительный тест: сокращение количества рентгенографических исследований и, как следствие, расходов на медицинское обслуживание.

4. Цели и гипотезы исследования

Пример 1

Цель исследования — оценить чувствительность и специфичность трех различных диагностических стратегий: однократный экспресс-тест на антиген, экспресс-тест на антиген с повторным экспресс-тестом в случае отрицательного результата (стратегия „тест – тест“) и экспресс-тест на антиген с последующим посевом в случае отрицательного результата (стратегия „тест – посев“, предложенная Американской академией педиатрии). Все полученные результаты сравнивали с „золотым стандартом“ — культивированием в двух чашках. Кроме того, <...> сравнили способность этих стратегий достигать абсолютной чувствительности диагностического теста > 95%» [20].

Пример 2

«Наши основные гипотезы: 1) экспресс-тесты на антиген, выполняемые в кабинете врача, более чувствительны, чем посевы в чашках с кровяным агаром, выполненные и оцениваемые там же, когда каждый тест сравнивается с результатами одновременно проведенного и интерпретируемого посева в чашки с кровяным агаром в больничной лаборатории; 2) чувствительность экспресс-теста на антиген подвержена систематической ошибке, связанной с неоднородностью целевой популяции» [21].

Пояснение

Клинические исследования могут иметь общую цель (долгосрочную, например «добиться снижения стадии рака пищевода»), конкретные задачи (четко определенные цели для данного исследования) и проверяемые гипотезы (утверждения, которые могут быть опровергнуты результатами исследования).

В диагностических исследованиях статистические гипотезы, как правило, выдвигаются в терминах критериев приемлемости (качества) для отдельных тестов (минимальные уровни чувствительности, специфичности или других показателей). В этих случаях гипотезы обычно содержат количественное выражение ожидаемого значения диагностического параметра. В других случаях статистические гипотезы могут быть сформулированы в терминах эквивалентности (*equality*) или не меньшей точности (*non inferiority in accuracy*) при сравнении двух или более индексных тестов.

Предварительное описание гипотез исследования ограничивает риски, связанные с апостериорным (незапланированным) анализом данных (*data-dredging*)

и ложными находками, поспешными выводами о выполнении тестов или субъективными суждениями об их точности. Цели и гипотезы также необходимы при расчетах размера выборки. Обзор 126 отчетов о диагностических исследованиях, опубликованных в журналах с высоким импакт-фактором в 2010 г., показал, что 88% из них не содержали четко сформулированных гипотез [22].

Выше, в примере 1, целью авторов была оценка точности трех диагностических стратегий. Конкретная гипотеза заключалась в том, что чувствительность любой из стратегий превысит заранее установленное значение 95%. В примере 2 авторы четко описывают гипотезы, которые они планируют проверить в своем исследовании. Первая гипотеза — о сравнении чувствительности двух индексных тестов, выполняемых в кабинете врача (экспресс-тест на антигены и посев); вторая — о вариативности результатов экспресс-теста в зависимости от характеристик пациента (*spectrum bias*).

Методы

5. Источники и сбор данных до (проспективное исследование) или после (ретроспективное исследование) проведения индексного и референсного тестов

Пример

«Изучили базу данных пациентов, прошедших процедуру тонкоигольной локализации новообразований и их удаления хирургическим путем с помощью цифрового томосинтеза молочной железы в период с апреля 2011 по январь 2013 г. <...> Затем медицинские карты пациентов и изображения 36 выявленных поражений были ретроспективно просмотрены автором с более чем 5-летним опытом лучевых исследований молочных желез после прохождения соответствующей программы стажировки» [23].

Пояснение

На сегодняшний день термины «проспективный» и «ретроспективный» не имеют четкого определения, поэтому авторам необходимо описать, планировался ли сбор данных до или после проведения индексного (*index test*) и референсного (*reference standard*) тестов. Если авторы определили вопрос исследования до проведения индексного и референсного тестов, они могут предпринять соответствующие действия для оптимизации процедур в соответствии с протоколом исследования и для сбора необходимых данных [24].

Иногда идея исследования возникает после получения результатов тестирования, представляющего исследовательский интерес. В таких случаях необходимые данные извлекают из медицинских карт пациентов или регистров. Ретроспективные исследования могут лучше отражать обычную клиническую практику, чем проспективные, но при этом исследователи могут идентифицировать не всех пациентов, соответствующих критериям отбора, и получить данные низкого качества с большим количеством пропусков (*missing data*) [24]. Причиной этого может быть, например, то, что в повседневной медицинской практике не все пациенты, прошедшие интересующее исследователей тестирование, будут протестированы в том числе и с применением референсного теста.

В примере выше данные явно были собраны ретроспективно: участников идентифицировали путем скрининга базы данных, клинические сведения извлекали из медицинских карт пациентов, хотя снимки интерпретировали заново.

6. Критерии отбора

Пример 1

«Подходящими для включения в исследование были взрослые (старше 18 лет) с подозрением на тромбоэмболию легочной артерии на основании наличия хотя бы одного из следующих симптомов: необъяснимая (внезапная) одышка, ухудшение имеющейся одышки, боль при вдохе или необъяснимый кашель. Мы не включали пациентов, получавших антикоагулянтную терапию (антагонисты витамина К или гепарин) на момент первичного обследования, беременных, при невозможности последующего наблюдения, а также пациентов, которые не хотели или не могли предоставить письменное информированное согласие» [25].

Пример 2

«Для участия в исследовании отбирали пациентов („случаи“) с признаками диареи при обнаружении токсина методом иммуноферментного анализа и токсигенного штамма *C. difficile* при посеве (в образце, взятом менее чем за 7 сут до выявления штамма). Определяли диарею как неоформленный или жидкий стул три и более раз в день. В исследование не включали детей и взрослых в отделениях интенсивной терапии или гематологии. Подходили также пациенты с первым рецидивом после завершения лечения предыдущей инфекции *C. difficile*, но не пациенты с последующими рецидивами. <...> К каждому „случаю“ подбирали по 9 пациентов контрольной группы. Эти пациенты находились в той же палате и в непосредственной близости от пациентов группы „случай“. „Контроли“ не имели признаков диареи либо имели таковые, но в сочетании с отрицательным результатом иммуноферментного анализа и посева (в образце, взятом менее чем за 7 сут до тестирования)» [26].

Пояснение

Поскольку диагностическое исследование описывает действие теста при определенных обстоятельствах, отчет об исследовании должен включать полное описание критериев, которые использовались для определения подходящих участников. Критерии отбора (*eligibility criteria*), как правило, связаны с характером и стадией исследуемого или целевого состояния (*target condition*) и предполагаемым применением результатов индексного теста в будущем. Они часто включают признаки, симптомы или результаты предыдущих тестов, которые вызывают определенные подозрения относительно наличия целевого состояния. Для невключения или исключения участников по соображениям безопасности, практической осуществимости и этики могут использоваться дополнительные критерии.

Невключение пациентов с определенным заболеванием или получающих определенное лечение, которое, как известно, отрицательно влияет на результаты теста, может иметь последствие в виде завышенных оценок диагностической точности [27]. В качестве примера можно привести пациентов, получающих β -блокаторы в исследованиях, где оценивается диагностическая точность электрокардиограммы (ЭКГ) с физической нагрузкой.

Некоторые исследования имеют одну группу критериев отбора для всех участников; их иногда называют одновыборочными (*single-gate*), или когортными исследованиями (*cohort studies*). В других исследованиях одна группа критериев отбора применяется к участникам с целевым состоянием, вторая — к участникам без такового; подобные исследования называют многовыборочными (*multiple-gate*), или исследованиями «случай-контроль» (*case-control studies*) [28].

В примере 1, представленном выше, критериями отбора служат признаки и симптомы, возрастные ограничения и критерии невключения, соответствующие определенным состояниям и методам лечения. Поскольку ко всем участникам исследования применяются одинаковые критерии отбора, речь идет об одновыборочном исследовании.

Во втором примере авторы применяли разные критерии отбора к участникам с целевым состоянием и без него: одну группу составляли пациенты с подтвержденным диагнозом *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции, другая включала здоровых «контролей». Это пример многовыборочного исследования. Значительные различия между тяжелыми «случаями» и здоровыми «контролями» могут привести к завышенным оценкам точности теста [6, 29].

7. Основания, по которым определяли участников, потенциально подходящих для отбора в исследование (симптомы, результаты предыдущих диагностических тестов, включение в регистр)

Пример

«Изучили базу данных пациентов, прошедших процедуру тонкоигольной локализации новообразований и их удаления хирургическим путем с помощью цифрового томосинтеза молочной железы в период с апреля 2011 по январь 2013 г.» [23].

Пояснение

Критерии отбора определяют лиц, которые могут участвовать в исследовании, однако они не описывают, как авторы исследования определили подходящих участников. Подбор участников осуществляют разными способами [30]. Врач общей практики может в рабочее время оценивать каждого пациента на соответствие критериям отбора. Исследователи могут извлекать данные потенциальных участников из регистров отделений неотложной помощи. В одних исследованиях пациентов идентифицируют только после прохождения индексного тестирования, в других — после выполнения референсного теста. Многие ретроспективные исследования включают участников, упоминаемых в больничных базах данных, при условии выполнения обоих тестов — индексного и референсного [31].

Различия в методах выявления пациентов, соответствующих критериям отбора, могут влиять на характеристики и распространенность целевого состояния в исследуемой группе, а также на диапазон и относительную частоту альтернативных (сопутствующих) состояний у пациентов без него [32]. Все это способно отражаться на оценках диагностической точности.

В примере выше участников отбирали из базы пациентов при условии наличия данных о проведении индексного (цифровой томосинтез) и референсного (маммографическое исследование) тестов.

8. Место и время скрининга участников, потенциально подходящих для отбора в исследование (учреждения, местоположение и даты)

Пример

«Исследование было проведено в отделении неотложной помощи детской больницы при университете в период с 21 января 1996 по 30 апреля 1996 г.» [33].

Пояснение

Результаты диагностического исследования отражают конкретный клинический контекст и условия выполне-

ния теста (*setting*). Например, медицинский тест может выполняться по-разному в условиях учреждений первичной, вторичной или третичной медицинской помощи, поэтому авторы должны описать фактические условия, в которых проводилось исследование, а также указать точное местоположение: названия участвующих медицинских центров, города и страны. Спектр (разнообразие характеристик) целевого состояния, а также диапазон других состояний, которые возникают у пациентов с подозрением на целевое состояние, могут варьировать в зависимости от условий проведения исследования и механизмов направления пациентов за помощью (*referral mechanisms*) [34–36].

Поскольку процедуры тестирования, механизмы направления к специалистам, а также распространенность и степень тяжести заболеваний могут меняться со временем, авторы должны сообщать даты начала и окончания набора участников.

Эта информация существенна для читателей, желающих оценить обобщаемость (*generalisability*) результатов исследования и их применимость к определенным вопросам, а также для тех, кто хотел бы использовать полученные в ходе исследования свидетельства (*evidence*) для принятия обоснованных решений в области здравоохранения.

В приведенном выше примере четко описаны условия и указаны даты проведения исследования.

9. Формирование выборки участников: последовательная, случайная или «удобная» для исследователя

Пример

«Первый автор (Е.Н.Е.) оценивал и подбирал участников исследования в соответствии с критериями отбора до включения в исследование. Это была „удобная“ для наблюдения исследователем выборка (*convenience sample*) детей с фарингитом. Набор испытуемых был проведен в период пребывания первого автора в отделении неотложной помощи» [37].

Пояснение

Включенные в исследование участники могут составлять либо последовательную выборку всех пациентов (*consecutive series*), оцениваемых на соответствие критериям отбора и удовлетворяющих критериям включения, либо их ограниченное количество. Ограниченная выборка может быть полностью случайной, сформированной на основе таблицы случайных чисел, или неслучайной, если пациентов набирают только в определенные дни или в определенные часы работы. В последнем случае включенные участники не могут считаться репрезентативной выборкой целевой популяции (*targeted population*), а обобщение результатов исследования может иметь ограничения [2, 29].

В примере выше авторы подробно описали «удобную» выборку (*convenience series*), в которую участников отбирали, основываясь на их доступности для исследователя.

10А. Детальное описание индексного теста, позволяющее повторить его

10Б. Детальное описание референсного теста, позволяющее повторить его

Пример

«Внутривенный катетер вводили в срединную локтевую вену, образцы крови собирали в пробирки до

стресс-теста (исходные данные), сразу после него и через 1,5 и 4,5 ч по его завершении. Взятые образцы крови после сбора помещали на лед на 1 ч и в последующем до проведения анализа хранили при температуре -80°C . Перед анализом на определение сердечного тропонина I (cTnI) допускалось однократное размораживание/замораживание проб. Концентрацию высокочувствительного cTnI измеряли прототипом метода высокочувствительного анализа (ARCHITECT STAT high-sensitivity troponin, Abbott Diagnostics), где с помощью иммобилизованных антител распознавали эпитопы 24–40 и посредством детектирующих антител — эпитопы 41–49 cTnI. Предел обнаружения (*limit of detection*) для высокочувствительного анализа cTnI недавно установлен другими группами исследователей и составил 1,2 нг/л (16 нг/л — 99-й перцентиль), а с учетом коэффициента вариации 10% — 3,0 нг/л. <...> Образцам с концентрациями cTnI ниже указанного предела присваивали значение 1,2» [38].

Пояснение

Различия в выполнении индексного и референсного тестов — потенциальный источник вариаций диагностической точности [39, 40]. Именно поэтому авторы должны описывать методы выполнения индексного и референсного тестов достаточно подробно, чтобы позволить другим исследователям повторить исследование, а читателям — оценить (1) выполнимость индексного теста в своих условиях работы (*setting*), (2) адекватность референсного теста и (3) применимость результатов исследования к их клиническому вопросу. При этом описание должно охватывать ключевые элементы протокола тестирования, включая следующие:

- 1) преаналитическая фаза — например, подготовка пациентов (голодание/питание) перед забором крови, обработка образца до начала тестирования и связанные с этим ограничения (такие как нестабильность проб) или анатомическое расположение выполняемого измерения;
- 2) аналитическая фаза, включая используемые материалы, инструменты, аналитические процедуры (последовательность действий);
- 3) постаналитическая фаза — например, оценки риска по результатам анализа или другим переменным.

Различия между исследованиями в показателях точности теста, обусловленные различиями в протоколах тестирования, неоднократно описаны, включая, например, использование гипервентиляции перед проведением ЭКГ с физической нагрузкой и использование томографии для нагрузочной сцинтиграфии миокарда с таллием [27, 40].

Количество, профессиональная подготовка и компетентность лиц, выполняющих и интерпретирующих результаты индексного и референсного тестов, также могут иметь решающее значение. Во многих исследованиях показана вариабельность результатов тестирования, особенно при применении методов визуализации, в зависимости от квалификации интерпретирующих их лиц [41, 42]. Показано также, что качество анализа результатов цитологических и микробиологических исследований зависит от профессионального опыта, компетентности и предварительного обучения с целью повышения точности оценок и снижения расхождений в оценках между наблюдателями [43–45]. Информация об уровне подготовки специалистов, осуществляющих оценку и интерпретацию результатов тестирования, может помочь читателям сделать вывод

о достижимости аналогичных результатов в условиях их деятельности.

В некоторых случаях исследование включает проведение нескольких референсных тестов. Например, пациенты с нарушениями, обнаруженными изучаемым методом визуализации (индексный тест), могут проходить процедуру биопсии с установлением окончательного диагноза по результатам гистологического исследования, тогда как клиническое наблюдение пациентов, у которых такие нарушения не обнаружены, будет включать референсный тест. Это может быть потенциальным источником систематической ошибки, поэтому авторам следует указать, какие группы пациентов какой референсный тест получили [2, 3].

В будущих специальных версиях STARD будет разработано более конкретное руководство по специализированным областям тестирования или определенным типам тестов. Эти рекомендации будут доступны на странице STARD вебсайта EQUATOR (Повышение качества и прозрачности исследований по вопросам здоровья; <http://www.equator-network.org>).

В примере выше авторы описали, как отбирали и обрабатывали образцы крови в лаборатории. Они также сообщили аналитические характеристики индексного теста, полученные в предыдущих исследованиях.

11. Обоснование выбора референсного теста (при наличии аналогов)

Пример

«Международный нейropsychиатрический опросник MINI разработан для быстрого и эффективного диагностического интервью как в научных целях, так и в клинической практике (авторами приведена ссылка в поддержку данного утверждения). Он считается более надежным (*reliability rates*) и достоверным (*validity rates*) по сравнению с другими стандартными тестами, такими как SCID (Структурированное клиническое интервью для выявления психических нарушений) и CIDI (Структурированный международный диагностический опросник) (авторами приведены ссылки в поддержку данного утверждения)» [46].

Пояснение

В диагностических исследованиях референсный тест используется для установления наличия или отсутствия целевого состояния у участников исследования. Для определения одного и того же целевого состояния могут быть доступны несколько референсных тестов. В таком случае авторы должны обосновать свой выбор конкретного референсного теста из имеющихся альтернативных вариантов. Выбор может зависеть от предназначения (цели использования) индексного теста, клинической значимости, практических и/или этических соображений.

Альтернативные референсные тесты не всегда полностью согласуются друг с другом. Некоторые референсные тесты менее точны, чем другие. В других случаях референсные тесты отражают связанные, но разные проявления или стадии болезни, как в случае подтверждения болезни методом визуализации (первый референсный метод) в сравнении с диагностикой на основании клинически значимых событий (второй референсный метод).

В примере выше авторы выбрали MINI — структурированное диагностическое интервью, широко используемое в целях психиатрического освидетельствования, — в качестве референсного инструмента для выявления

признаков депрессии и риска самоубийства у взрослых с эпилепсией. Свой выбор они обосновали краткостью опросника, эффективностью при использовании как с клинической, так и научной целями, надежностью и достоверностью по сравнению с альтернативными диагностическими опросниками.

12А. Определение и обоснование пороговых значений положительных результатов или категорий индексного теста, различая запланированное и выведенное в результате разведочного анализа

12Б. Определение и обоснование пороговых значений положительных результатов или категорий референсного теста, различая запланированное и выведенное в результате разведочного анализа

Пример

«Мы также сравнили чувствительность модели риска при специфичности, соответствующей фиксированному пороговому значению положительного иммунохимического теста кала, составляющего 50 нг/мл. Мы использовали это пороговое значение, так как на момент исследования предполагалось его использование в голландской программе скрининга» [47].

Пояснение

Результаты тестов в их первоначальном виде могут быть дихотомическими (положительные или отрицательные), иметь несколько категорий (например, высокий, средний или низкий уровень риска) или быть непрерывными (интервал или шкала отношений).

Для тестов с несколькими категориями или непрерывными результатами конечный результат тестирования часто реклассифицируют в положительный (подтверждение заболевания) или отрицательный (исключение заболевания). Для этого необходимо определить критерии положительного результата теста: результаты, превышающие пороговое значение, будут считаться положительными результатами индексного теста. В некоторых исследованиях строят график ROC-кривой путем расчета пар «чувствительность – специфичность» для всех возможных пороговых значений.

Чтобы оценить достоверность (*validity*) и применимость (*applicability*) этих классификаций, читателям необходимо знать критерии положительного результата или категорий результатов, как они были определены и были ли определены до начала исследования или после сбора данных. Запланированные пороговые значения (*pre-specified thresholds*) могут быть основаны на (1) результатах предыдущих исследований, (2) пороговых значениях, используемых в клинической практике, (3) указанных в клинических рекомендациях или (4) рекомендованных производителем. Если пороговые значения ранее не были установлены, у авторов может возникнуть соблазн определить точность различных пороговых значений после сбора данных.

Если авторы определяют критерий положительного результата после проведения теста, выбирая тот, который максимизирует характеристики теста, существует высокий риск того, что полученные оценки точности теста будут слишком оптимистичными, особенно в небольших исследованиях [48, 49]. Последующие исследования могут не воспроизвести полученные результаты [50, 51].

В примере выше авторы обосновали свой выбор пороговых значений.

13А. Доступность клинических данных и информации о результатах референсного теста тем, кто проводил или фиксировал результаты индексного теста

13Б. Доступность клинических данных и информации о результатах индексного теста тем, кто оценивал результаты референсного теста

Пример

«Снимки каждого пациента описывали два врача-рентгенолога, прошедшие обучение в области лучевых исследований мочеполовой системы и с опытом работы 12 и 8 лет соответственно, не имевшие доступа (*blinded*) к данным пациента, включая окончательный гистологический диагноз» [52].

Пояснение

Некоторые медицинские тесты, в частности большинство методов визуализации, требуют участия человека в проведении, интерпретации и принятии решений. На эти действия может повлиять информация, которая доступна лицу, проводящему тестирование [1, 53, 54], что, в свою очередь, может привести к искусственно завышенной согласованности между тестами или между результатами индексного и референсного тестов.

Если у специалиста, выполняющего диагностику, есть доступ к информации о признаках, симптомах заболевания и результатах предыдущих тестов, это может привести к предвзятости в интерпретации, но в то же время может отражать применение теста в обычной клинической практике [2]. Напротив, при отсутствии достаточной информации для правильной интерпретации результатов индексного теста эффективность теста (*test performance*) может снизиться, а результаты исследования могут иметь ограниченную применимость. В любом случае читатели отчета исследования должны знать, какая дополнительная информация была доступна исследователям-аналитикам и могла повлиять на их окончательные решения.

В других ситуациях специалистам, оценивающим референсный тест, могут быть известны результаты индексного теста. В таких случаях окончательная классификация может основываться на результатах индексного теста, а значит, представленные оценки точности индексного теста будут завышенными [1, 2, 27]. Тесты, требующие субъективной интерпретации, особенно подвержены таким систематическим ошибкам (*bias*).

Ограничение доступа исследователей-аналитиков к информации обычно называют «ослеплением» или «маскированием». Суть этого пункта руководства заключается не в том, чтобы обосновать преимущества или недостатки метода «ослепления», а в том, чтобы пояснить, что читателям отчета об исследовании необходима информация о сокрытии (или несокрытии) сведений об индексном и референсном тестах, что позволит верно интерпретировать результаты исследования.

В примере выше специалисты, интерпретирующие результаты бесконтрастной компьютерной томографии с целью дифференциации ангиомиолипомы почек и почечно-клеточной карциномы, не имели доступа ни к клиническим данным, ни к результатам гистологического исследования, являвшегося в этом исследовании референсным методом диагностики.

14. Методы оценки или сравнения показателей диагностической точности

Пример

«Статистическое сравнение чувствительности и специфичности выполнено с помощью теста McNemar для

зависимых (коррелируемых) признаков. Все тесты были двусторонними, проверялась гипотеза о том, что диагностические характеристики стереоскопической цифровой маммографии и цифровой маммографии отличаются. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$ [55].

Пояснение

Для описания эффективности медицинского теста используется множество показателей диагностической точности, вычисление которых на основе собранных данных может вызывать трудности [56]. Авторы должны сообщить о методах вычисления показателей, которые они сочли подходящими для целей своего исследования.

Статистические методы могут быть использованы для проверки конкретных гипотез, вытекающих из целей исследования. В исследованиях с одним тестом авторы могут захотеть оценить, превышает ли диагностическая точность тестов предварительно установленный уровень (например, чувствительность не менее 95%, см. п. 4).

В диагностических исследованиях могут также сравнивать два и более индексных теста. В таких случаях проверка статистических гипотез обычно предполагает оценку превосходства одного теста над другим либо его не меньшей эффективности (*non-inferiority*) [57]. Для таких сравнений авторы должны указать меру различия, исходя из целей исследования, цели и роли индексного теста применительно к действующим клиническим рекомендациям. Примерами являются относительная чувствительность (*relative sensitivity*), абсолютный прирост чувствительности и относительное диагностическое отношение шансов (*relative diagnostic odds ratio*) [58].

В приведенном выше примере авторы использовали статистику теста McNemar для оценки различий чувствительности и специфичности стереоскопической и стандартной цифровой маммографии у пациентов с повышенным риском развития рака молочной железы. Величина p сама по себе не является количественным выражением относительной точности двух исследованных тестов. На значение p , как правило, влияют величина эффекта (различие между тестами) и размер выборки. В этом примере авторы могли рассчитать относительную или абсолютную разницу в чувствительности и специфичности, включая 95% доверительный интервал с учетом парного (связанного) характера данных.

15. Действия в отношении сомнительных результатов индексного или референсного тестов

Пример

«Сомнительные результаты считали ложноположительными или ложноотрицательными и включали в окончательный анализ. Например, сомнительный результат у пациента с аппендицитом считался отрицательным» [59].

Пояснение

Сомнительные результаты — это те, которые не являются ни положительными, ни отрицательными. Такие результаты могут быть получены при выполнении как индексного, так и референсного тестов и являются проблемой при оценке их эффективности [60–63]. Частота сомнительных результатов варьирует от теста к тесту, в некоторых случаях доля таких результатов может достигать 40% [62].

Причин этому множество [62, 63]. Тест может быть неудачным по техническим причинам или вследствие недостатков образца/пробы (например, отсутствие клеток в биоптате, полученном при пункционной биопсии опу-

холи) [43, 64, 65]. В некоторых случаях результаты теста не рассматриваются как положительные или отрицательные, как в случае вентиляционно-перфузионного сканирования легких при подозрении на легочную эмболию, когда результаты классифицируют по трем категориям — нормальные, высоковероятные и неопределенные [66].

Частота сомнительных результатов — важный показатель выполнимости теста, который обычно ограничивает его клиническую ценность, поэтому авторам следует сообщать о таких результатах с указанием причин их возникновения, а также о безуспешном завершении процедуры тестирования. Это касается как индексного, так и референсного тестов.

Игнорирование сомнительных результатов может привести к систематическим ошибкам в оценке точности теста, если только речь идет не о случайных ошибках. Решение о том, как поступать с такими результатами, может определяться клинической практикой.

Существуют несколько способов обработки сомнительных результатов теста при анализе его точности и эффективности [63]. Их можно полностью игнорировать, о них можно сообщать, но не учитывать или не рассматривать как отдельную категорию результатов тестирования. Последний вариант особенно полезен, если сомнительные результаты возникают чаще, например, у лиц без целевого состояния, чем у тех, у кого целевое состояние обнаружено. Такие результаты могут классифицировать как ложноположительные или ложноотрицательные в зависимости от результатов референсного теста («наихудший сценарий»; *worst-case scenario*) или как истинно положительные и истинно отрицательные («наилучший сценарий»; *best-case scenario*).

В примере выше авторы явно выбрали консервативный подход, рассматривая все сомнительные результаты индексного теста как ложноотрицательные (для тех, у кого есть целевое состояние) или ложноположительные (для всех других), — стратегию, которую иногда называют «наихудший сценарий».

16. Действия в отношении отсутствующих (неполных) данных индексного и референсного тестов

Пример

«По одной артерии отсутствовали результаты измерения фракционного резерва кровотока, по двум артериям — все данные КТ. Эти артерии исключали из анализа. В качестве альтернативы выполняли замену отсутствующих данных по принципу „наихудшего сценария“ (*worst-case imputation*)» [67].

Пояснение

Отсутствующие данные — частое явление в любых биомедицинских исследованиях. В диагностических исследованиях такие случаи могут иметь место как для индексного, так и для референсного тестов. Есть несколько способов справиться с этой проблемой при анализе данных [68]. Многие исследователи исключают из анализа пациентов без результатов диагностического теста (стратегия анализа «завершенных» или «доступных» случаев). Это может приводить к снижению точности и систематическим ошибкам, особенно если отсутствие результатов индексного или референсного тестов связано с целевым (изучаемым) состоянием.

Участники с отсутствующими результатами теста могут быть включены в анализ, если осуществляется подстановка данных [68–70]. Другой вариант — оценить влияние отсутствующих результатов тестирования на пока-

затели точности с учетом различных сценариев. Для индексного теста, например, «наихудшим сценарием» будет, если все отсутствующие результаты будут считаться ложноположительными или ложноотрицательными в зависимости от результатов референсного теста, а «наилучшим сценарием» — истинно положительными или истинно отрицательными.

В приведенном выше примере авторы сообщили число случаев с отсутствующими данными индексного теста и указали способ их обработки — исключение из анализа согласно «наихудшему» сценарию.

17. Анализ вариабельности диагностической точности с дифференциацией запланированного и установленного после получения данных результатов разведочного анализа

Пример

«Чтобы оценить эффективность показателей анализа мочи или их изменение в течение первых 24 ч с целью отличить транзитное острое повреждение почек от персистирующего, мы построили ROC-кривые для доли истинно положительных против доли ложноположительных результатов, руководствуясь прогностическим правилом для классификации пациентов как больных персистирующим острым повреждением почек. Аналогичную стратегию использовали для оценки эффективности показателей и их изменений во времени в двух предварительно определенных подгруппах пациентов. В первой группе пациенты не получали лечения диуретиками, во второй — не имели признаков сепсиса» [71].

Пояснение

Относительная доля ложноположительных или ложноотрицательных результатов диагностического теста может варьировать в зависимости от характеристик пациента, квалификации исследователей-аналитиков, условий проведения и результатов предыдущих тестов [2, 3]. Как следствие, исследователи могут изучать источники вариабельности точности тестов, оценивая различия полученных результатов между подгруппами пациентов, исследователей или участвующих учреждений.

Апостериорный анализ, который выполняется после просмотра данных, сопряжен с высоким риском ложных результатов. Как правило, такие результаты не подтверждаются последующими исследованиями. Анализ, предварительно описанный в протоколе исследования до сбора данных, вызывает больше доверия [72].

В примере выше авторы сообщили, что точность показателей анализа мочи оценивали в двух заранее отмеченных подгруппах пациентов.

18. Запланированный размер выборки и его определение

Пример

«Набор в исследование проводился исходя из предположения, что распространенность аденом размером 6 мм и более в когорте скрининга составит 12%, а точечная оценка чувствительности для этих поражений — 80%. Мы планировали набрать около 600 участников, чтобы добиться предельной погрешности выборки для показателя чувствительности примерно в 8 процентных пунктов. Такой объем выборки также позволял с 90% мощностью обнаружить различия в чувствительности между компьютерной томографической колонографией и оптической колоноскопией, которые могут составлять 18 процентных пунктов и более» [73].

Пояснение

Расчет размера выборки на этапе разработки диагностического исследования может гарантировать достижение достаточной точности. При расчете размера выборки учитываются конкретные цели исследования и выдвигаемые гипотезы.

Читателям следует сообщать о том, как был определен размер выборки; соответствуют ли сделанные в расчетах допущения научным и клиническим предпосылкам, а также целям исследования; удалось ли авторам набрать запланированное число участников. Методы расчета размера выборки широко доступны [74–76], но такие расчеты не всегда выполняют или приводят в отчетах диагностических исследований [77, 78].

Размер выборки во многих диагностических исследованиях небольшой. Систематический обзор исследований, опубликованных в 8 ведущих журналах в 2002 г., показал, что медиана размера выборки составляет 118 участников (межквартильный размах от 71 до 350 человек) [77]. Оценки диагностических характеристик тестов в небольших исследованиях, как правило, неточны, с широкими доверительными интервалами.

В приведенном выше примере авторы подробно рассказали о желаемом уровне точности при ожидаемой чувствительности 80%.

Результаты

19. Формирование выборки исследования

Пример

«В период с 1 июня 2008 по 30 июня 2011 г. оценили 360 пациентов на предмет соответствия первоначальным критериям отбора и пригласили к участию в исследовании. Схема отображает поток пациентов в ходе исследования и первичный исход — развитие прогрессирующей колоректальной неоплазии. Отметили пациентов, исключенных (с указанием причин) или выбывших из исследования. В общей сложности исследование завершили 229 (64%) участников» [79] (рис. 1).

Пояснение

Оценки диагностической точности могут быть подвержены систематическим смещениям в том случае, если не все отобранные участники проходят индексный и референсный тесты [80–86] или некоторые из участников проходят другой референсный тест [70]. Неполные данные по референсному тесту наблюдаются в 26% диагностических исследований, особенно часто в случаях, где референсный тест — инвазивная процедура [84].

Авторам предлагается приводить в своих отчетах схемы (поточные диаграммы), отображая таким образом последовательность формирования выборки исследования, чтобы читатели могли судить о возможности систематических ошибок. Эта же схема позволит наглядно проиллюстрировать основную структуру исследования. Ниже представлен типичный пример такой схемы (рис. 2).

Представляя точное количество участников для каждого этапа исследования, включая количество истинно положительных, ложноположительных, истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов индексного теста, схема исследования также помогает определить правильный знаменатель для расчета пропорций, таких как чувствительность и специфичность. Помимо этого, диаграмма должна содержать сведения о количестве скринированных участников (*assessed for eligibility*), количестве лиц, которые не прошли индексный и/или референсный тесты с указанием причин. Эта информация поможет читателям оценить риск систематических

Рис. 1. Пример схемы исследования, в котором оценивалась точность иммунохимического анализа кала для диагностики прогрессирующей колоректальной неоплазии (адаптировано из [79]; публикуется с разрешения)

Fig. 1. Example of flow diagram from a study evaluating the accuracy of faecal immunochemical testing for diagnosis of advanced colorectal neoplasia (adapted from [79]; with permission).

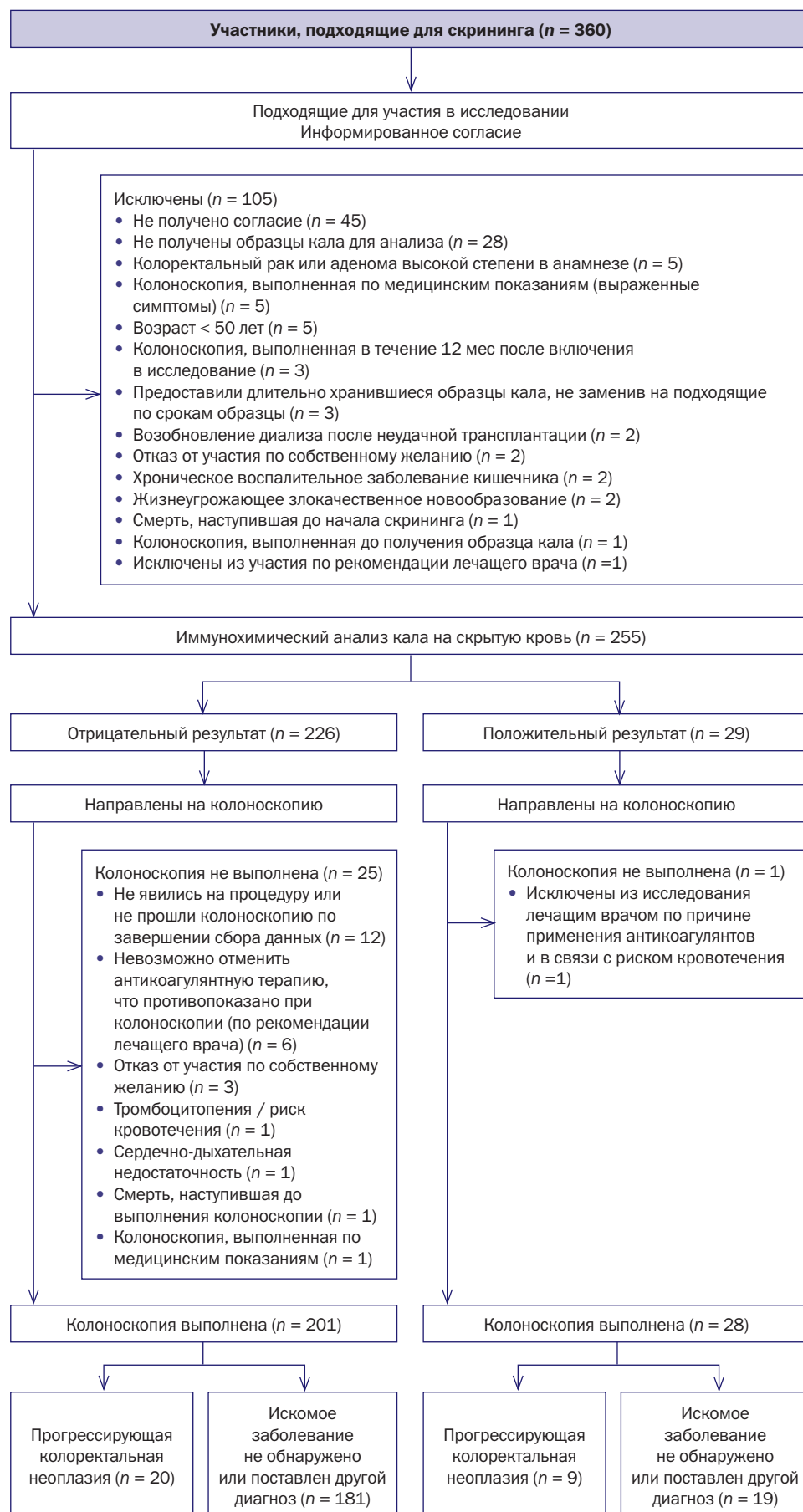
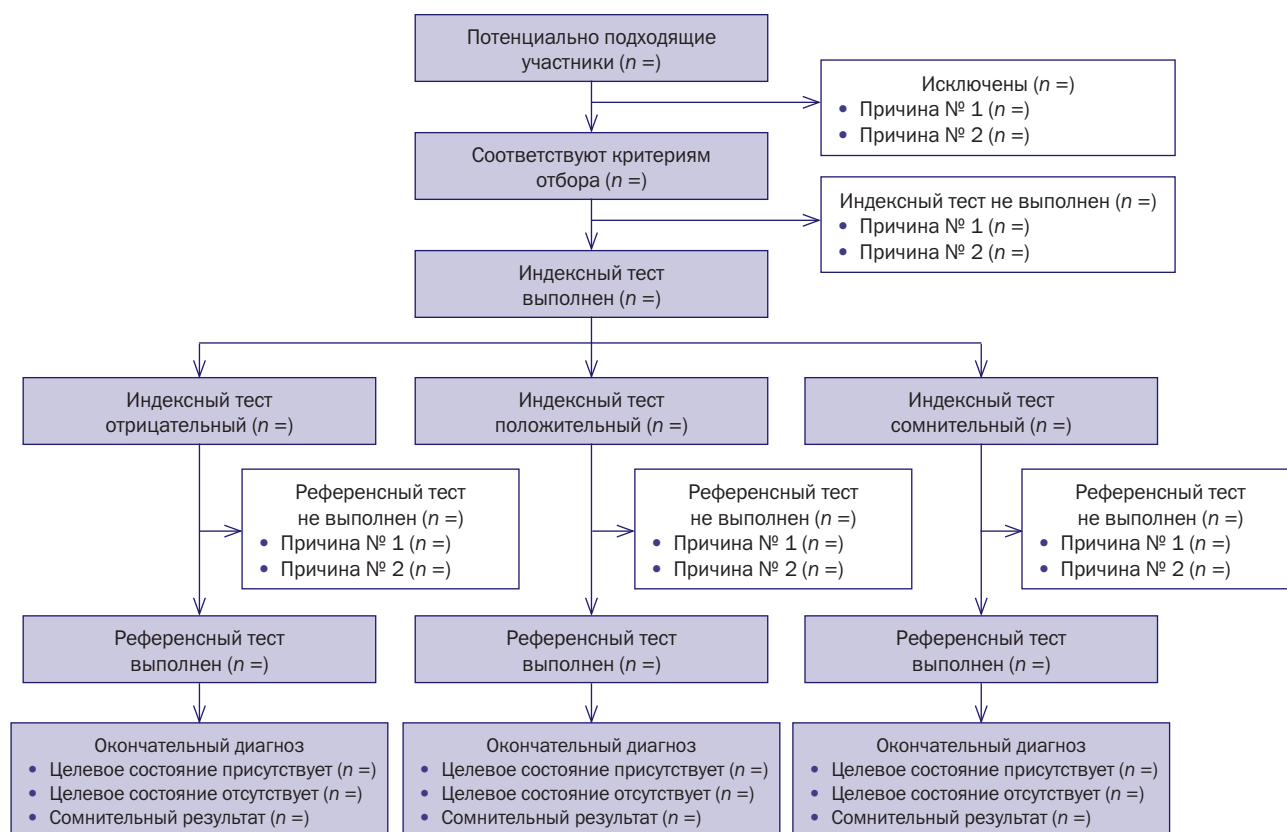


Рис. 2. STARD 2015: поточная диаграмма
Fig. 2. STARD 2015 flow diagram



ошибок, осуществимость стратегии тестирования и применимость результатов исследования.

В примере выше авторы очень кратко описали поток участников и привели схему исследования в виде диаграммы, где отображены количество участников и соответствующие результаты тестирования, полученные на каждом этапе исследования, с указанием подробных причин исключения участников (см. рис. 1).

20. Характеристика участников исследования (демографические и клинические данные)

Пример

«Медианный возраст участников составлял 60 лет (диапазон — 18–91), 209 участников (54,7%) были женского пола. Наиболее частые жалобы: боль в животе, затем ректальное кровотечение и диарея, реже отмечались лихорадка и потеря массы тела. При объективном обследовании пальпация вызывала боль в животе почти у половины пациентов, но пальпируемое новообразование в брюшной полости или прямой кишке обнаружено только у 13 из них (таблица X)» [87] (табл. 3).

Пояснение

Диагностическая точность теста может зависеть от демографических и клинических характеристик популяции, в которой он применяется [2, 3, 88–92]. Различия по этим характеристикам могут отражать вариабельность степени или тяжести заболевания, что влияет на чувствительность теста, или в альтернативных основном заболеванию состояниях могут приводить к ложноположительным результатам, влияющим на специфичность теста [85].

Адекватное описание демографических и клинических характеристик участников исследования позволяет читателю судить, может ли исследование адекватно ответить на

поставленный исследовательский вопрос и применимы ли результаты исследования к клиническим задачам читателя.

В примере выше авторы представили демографические и клинические данные участников исследования в отдельной таблице. Как правило, это наиболее информативный способ представления основных характеристик участников (см. табл. 3).

21А. Распределение пациентов с целевым состоянием по тяжести заболевания

21Б. Распределение пациентов без целевого состояния по альтернативным диагнозам

Пример

«Из 170 пациентов с ишемической болезнью сердца у 1 пациента обнаружено поражение левой главной коронарной артерии, у 53 — трехсосудистое, у 64 — двухсосудистое, у 52 — однососудистое поражение коронарного русла. Средняя фракция выброса у пациентов составляла 64% (диапазон — 37–83). У остальных 52 пациентов изменений коронарных артерий в результате ангиографии не обнаружено или они были незначительными» [93].

Пояснение

Большинство целевых состояний (объектов диагностического тестирования) не являются чем-то однозначным — присутствующими или отсутствующими. Многие болезни проходят в своем развитии непрерывный путь от незначительных патологических изменений до клинически выраженных заболеваний. Чувствительность теста часто выше в тех исследованиях, в которых у большего числа пациентов отмечается более тяжелое течение целевого состояния (*target condition*), поскольку его проще обнаружить посредством индексного теста [28, 85]. Тип, спектр и частота альтернатив-

Таблица 3. Пример исходных демографических и клинических характеристик участников в исследовании точности анализа кала с использованием теста Point-of-Care (диагностика по месту лечения) для диагностики органического заболевания кишечника (адаптировано из [87]; публикуется с разрешения)

Table 3. Example of baseline demographic and clinical characteristics of participants in a study evaluating the accuracy of point-of-care fecal tests for diagnosis of organic bowel disease (adapted from [87]; with permission)

Характеристики пациентов	n (%)
Географический регион проживания в Нидерландах	
• Центральный (Gelderse Vallei)	257 (66,6)
• Южный (Oostelijke Mijnstreek)	129 (33,4)
Медиана возраста (диапазон)	60 (18–91)
Женщины	211 (54,7)
Симптомы при включении	
• Ректальное кровотечение	141 (37,7)
• Боль в животе	267 (70,6)
• Медиана продолжительности боли в животе (диапазон)	150 сут (от 1 сут до 30 лет)
• Стойкая диарея	40 (16,9)
• Диарея	131 (37,2)
• Лихорадка	40 (11,0)
• Снижение массы тела	62 (17,1)
• Вздутие живота	195 (53,6)
• Запор	169 (46,6)
Физическое обследование	
• Боль при пальпации	117 (46,8)
• Пальпируемое образование в брюшной полости	12 (3,0)
• Пальпируемые фекальные массы	1 (0,3)

ных диагнозов у пациентов без целевого состояния также могут влиять на точность теста. Как правило, чем лучше себя чувствуют пациенты без целевого состояния, тем реже индексный тест дает ложноположительные результаты [28].

Авторам рекомендуется включать в отчет информацию о тяжести заболевания у пациентов с целевым состоянием и альтернативных диагнозов у больных без него, что позволит читателям сделать выводы о достоверности (*validity*) исследования относительно поставленного вопроса и применимости результатов исследования к собственным клиническим задачам.

В примере выше авторы исследовали точность тестов с физической нагрузкой для диагностики ишемической болезни сердца. Они сообщили о распределении пациентов по тяжести болезни, выраженной количеством пораженных коронарных артерий (чем их больше, тем более тяжелую форму имеет заболевание). Чувствительность тестов была выше у пациентов с большим количеством пораженных сосудов: 39% — при однососудистом, 58% — при двухсосудистом, 77% — при трехсосудистом поражении коронарного русла [91].

22. Временной интервал и любые медицинские вмешательства между выполнением индексного и референсного тестов

Пример

«Среднее время между артрометрическим исследованием и магнитно-резонансной томографией составило 38,2 сут (диапазон — от 0 до 107 сут)» [94].

Пояснение

Исследования диагностической точности — это, по сути, одномоментные (поперечные; *cross-sectional*) исследования. В большинстве случаев нужно определить,

насколько хорошо индексный тест классифицирует пациентов в сравнении с референсным тестом, когда оба теста проводятся у одних и тех же пациентов в одно и то же время [30]. Если один тест выполняется позже другого, целевое и альтернативные состояния пациентов могут изменяться — ухудшаться или улучшаться — вследствие естественного течения заболевания или клинических вмешательств, применяемых в период между двумя тестами. Такие изменения могут влиять на согласованность индексного и референсного тестов, что способно привести к систематическим ошибкам оценок их эффективности.

Подобные ошибки могут быть более серьезными, если тесты с положительными и отрицательными результатами или тесты у пациентов с высоким и низким риском обнаружения целевого состояния систематически проводятся с разными интервалами во времени [1, 2].

Если исследователи рассматривают последующее наблюдение за пациентами в качестве референсного стандарта, необходимо указать продолжительность такого наблюдения.

В приведенном выше примере авторы указали среднее количество дней, а также диапазон значений времени между выполнением индексного и референсного тестов.

23. Таблицы сопряженности (или распределение) результатов индексного и референсного тестов

Пример

«В таблице X представлены результаты оценки усиления боли в животе при проезде через искусственные неровности в диагностике аппендицита» [95] (табл. 4).

Пояснение

Результаты исследований должны быть воспроизводимы и доступны для проверки другими учеными.

Таблица 4. Пример таблицы сопряженности из исследования, в котором изучалась точность использования критерия «усиление боли при проезде через искусственные неровности» в диагностике острого аппендицита (адаптировано из [95]; публикуется с разрешения)
Table 4. Example of contingency table from a study evaluating the accuracy of pain over speed bumps for diagnosis of appendicitis (adapted from [95]; with permission)

Аппендицит			
Боль в животе при проезде через искусственную неровность	Положительный тест	Отрицательный тест	Всего
Усиливается	33	21	54
Не усиливается	1	9	10
Всего	34	30	64

Это относится к процедурам тестирования, проведения исследования и статистическому анализу.

Сопоставление результатов индексного и референсного тестов с помощью таблиц сопряженности (*cross tabulation*) упрощает пересчет показателей диагностической точности. Такое представление результатов позволяет определить долю участников с целевым состоянием в выборке исследования, что полезно, поскольку чувствительность и специфичность теста могут варьировать в зависимости от распространенности заболевания [32, 96]. Кросс-табулирование позволяет выполнять также альтернативные или дополнительные анализы (к примеру, метаанализ).

Такие таблицы должны включать абсолютные значения, а не только проценты, поскольку авторы нередко допускают ошибки при вычислении показателей чувствительности и специфичности.

В примере выше авторы представили таблицу сопряженности, по которой можно легко определить число истинно положительных, ложноположительных, ложноотрицательных и истинно отрицательных результатов (см. табл. 4).

24. Оценка диагностического показателя и ее точность (например, 95% доверительный интервал)

Пример

«У 46 пациентов в результате компьютерной томографии обнаружен фиброз легких. Чувствительность магнитно-резонансной томографии при выявлении этого же диагноза составила 89% (95% ДИ 77–96), специфичность — 91% (95% ДИ 76–98), положительная прогностическая значимость — 93% (95% ДИ 82–99), отрицательная — 86% (95% ДИ 70–95)» [97].

Пояснение

Диагностические исследования никогда не определяют «истинную» чувствительность и специфичность теста. В лучшем случае данные, собранные в ходе исследования, можно использовать для расчета обоснованных оценок чувствительности и специфичности. Чем меньше участников исследования, тем менее точными (*precise*) будут эти оценки [98].

Наиболее часто используемым выражением неточности является сообщение не только об оценках, иногда называемых точечными оценками (*point estimates*), но и о 95% доверительных интервалах для этих оценок. Результаты исследований с неточными оценками диагностических показателей следует интерпретировать с осторожностью, поскольку за ними скрывается излишний оптимизм авторов [22].

В приведенном примере, где МРТ — индексный тест, а КТ — референсный, авторы указали точечные оценки и 95% доверительные интервалы для показателей чув-

ствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической значимости (*positive/negative predictive value*).

25. Любые нежелательные последствия выполнения индексного или референсного тестов

Пример

«В результате проведения колоноскопии не было отмечено каких-либо серьезных нежелательных последствий. У 4 пациентов (2%) отмечалось незначительное кровотечение в связи с эндоскопической полипэктомией. Другие незначительные осложнения описаны в приложении» [79].

Пояснение

Не все медицинские тесты одинаково безопасны, и в этом они не отличаются от многих других медицинских вмешательств [99, 100]. Процедура диагностики может привести к различным осложнениям, таким как перфорация при эндоскопии, рентгеноконтрастные реакции аллергического типа при КТ или клаустрофобия при МРТ.

Измерение и регистрация нежелательных явлений в диагностических исследованиях предоставляют дополнительную информацию клиницистам, которые могут неохотно использовать их, если они вызывают серьезные или частые нежелательные явления. Фактическое применение индексного теста в клинической практике определяется не только его точностью, но и другими аспектами, включая его выполнимость и безопасность. Это также относится и к референсному тесту.

В представленном примере авторы различают «значительные» и «незначительные» нежелательные последствия проведения диагностического исследования и сообщают, как часто они возникают.

Обсуждение

26. Ограничения исследования, включая источники потенциальных систематических ошибок, статистической неопределенности и ограниченной обобщаемости результатов

Пример

«Исследование было сопряжено с рядом ограничений. Во-первых, не всех пациентов, которые прошли процедуру КТ-колонографии (КТК), оценивали референсными методами. <...> Мы исключили из исследования пациентов (41), которые соответствовали критериям отбора, но не прошли референсные процедуры и имели отрицательные или умеренно положительные результаты КТК, что могло привести к слегка завышенным показателям чувствительности КТК (т.е. имела место систематическая ошибка верификации; *partial verification bias*). Во-вторых, в некоторых случаях (преимущественно у пациентов с отрицательными результатами) были большие интервалы времени между проведением КТК и референсного

метода диагностики. <...> Во всяком случае, увеличенный интервал, предположительно, немного занижает чувствительность и отрицательную прогностическую значимость КТК при диагностике доброкачественных образований, поскольку «пропущенные» образования могли гипотетически развиваться или увеличиться в размере с момента выполнения КТК» [101].

Пояснение

Диагностические исследования подвержены риску систематических ошибок, как и другие клинические испытания и исследования. В результате авторы могут получать оценки точности, которые не отражают действительные характеристики теста в связи с ошибками и недостатками дизайна исследования или анализа данных [1, 2]. Вследствие различий в дизайне, участниках и процедурах результаты одного конкретного диагностического исследования могут оказаться невоспроизводимыми в других условиях, а их обобщаемость (*generalisability*) будет носить ограниченный характер [102].

В разделе «Обсуждение» авторы должны критически оценивать достоверность (*validity*) полученных данных, отмечать потенциальные ограничения и уточнять, по какой причине можно или нельзя распространить полученные результаты на другие условия. Поскольку систематические ошибки могут сводиться к переоценке или недооценке точности индексного теста, авторам следует обсудить направление возможного смещения вместе с его вероятной величиной. Затем читателей необходимо проинформировать о вероятности того, что ограничения исследования ставят под угрозу его результаты и выводы (см. п. 27) [103].

Некоторые журналы прямо призывают авторов сообщать об ограничениях исследования, но многие не конкретизируют, какие элементы должны быть рассмотрены [104]. Для диагностических исследований мы настоятельно рекомендуем обсудить как минимум возможные источники систематических ошибок, неточность данных и вопросы, связанные с набором пациентов и условиями, в которых проводилось исследование.

В примере выше авторы определили два возможных источника систематических ошибок, характерных для диагностических исследований: (1) не все результаты теста верифицировали референсным методом диагностики (*partial verification bias*) и (2) между выполнением индексного и референсного тестов был временной интервал, в течение которого целевое состояние могло измениться. Авторы также обсудили величину потенциальных систематических ошибок и их направление, уточнив, могли ли они привести к переоценке или недооценке точности теста.

27. Значение для практики, включая предполагаемое использование и клиническую роль индексного теста

Пример

«Оценка по шкале Уэллса < 4 баллов в сочетании с отрицательным тестом на D-димер позволила исключить развитие легочной тромбоэмболии у 4–5 пациентов из 10 с частотой ошибок менее 2%, что считается безопасным, согласно большинству опубликованных рекомендаций. Такая стратегия позволяет врачам первичного звена здравоохранения безопасно исключать легочную тромбоэмболию у значительного числа пациентов с подозрением на наличие такого заболевания, тем самым уменьшая затраты и нагрузку на пациента (например, снижая риск развития контраст-индуцированной нефропатии, ассоци-

ированной с мультиспиральной компьютерной томографией), связанные с ненужным направлением в учреждения специализированной медицинской помощи» [25].

Пояснение

Для того чтобы результаты исследования были актуальными для практики, авторам диагностических исследований следует подробно описать последствия своих выводов, принимая во внимание предполагаемое использование (цель тестирования) и клиническую роль теста (место теста в существующих клинических протоколах ведения больных).

Тест может быть предложен для диагностики, определения предрасположенности, скрининга, стратификации риска, определения стадии заболевания, предсказания (*prediction*), прогнозирования (*prognosis*), выбора лечения, мониторинга, надзора или других целей. Клиническая роль теста (предварительный тест, дополнительный тест, замещающий тест) отражает его положение по отношению к другим тестам, выполняемым с аналогичной целью и в аналогичных условиях [19, 105]. Предполагаемое использование и клиническая роль индексного теста должны быть описаны в вводном разделе статьи (см. п. 3).

Предполагаемое использование и роль теста будут определять желаемую величину показателей диагностической точности. Например, для исключения заболевания с помощью недорогого предварительного теста (*triage test*) требуется высокая чувствительность и вместе с тем допустима неидеальная специфичность. Если же тест предназначен для подтверждения заболевания, специфичность может стать гораздо более важной характеристикой теста [106].

В разделе «Обсуждение» авторы должны уточнить, соответствуют или нет полученные оценки точности теста целям исследования.

В приведенном выше примере авторы пришли к выводу, что оценка вероятности развития легочной тромбоэмболии, составляющая < 4 баллов по шкале Уэллса, в сочетании отрицательным результатом теста на D-димер, выполненного у постели больного, позволяли исключить легочную тромбоэмболию у большинства пациентов, которые обращались за первичной медицинской помощью.

Дополнительная информация

28. Регистрационный номер исследования и наименование регистра

Пример

«Исследование зарегистрировано на <http://www.clinicaltrials.org> (NCT00916864)» [107].

Пояснение

Регистрация протоколов исследований до их начала в регистре клинических испытаний, например на ClinicalTrials.gov или в одном из первичных регистров Всемирной организации здравоохранения, позволяет без труда идентифицировать в базе данных то или иное исследование [108–112]. Это дает много преимуществ, в том числе позволяет избежать необоснованного частичного или полного повторения исследований, а также позволит коллегам и потенциальным участникам связаться с координаторами исследования.

Дополнительные преимущества регистрации исследований — проспективное определение целей исследования, показателей исхода, критериев отбора и данных, которые необходимо собрать, что позволит редакторам, рецензентам и читателям идентифицировать отклонения в финальном отчете исследования. Регистрация испыта-

ний, кроме того, позволяет идентифицировать исследования, которые были завершены, но еще не опубликованы.

Многие журналы требуют регистрации клинических испытаний. Доля регистрируемых диагностических исследований непрерывно растет, хотя и остается небольшой. По результатам недавней оценки, из 351 диагностического исследования, опубликованного в журналах с высоким импакт-фактором в 2012 г., только 15% были предварительно зарегистрированы [113].

Включение регистрационного номера в отчет об исследовании облегчает его поиск в соответствующем регистре. Более того, регистрацию исследования до начала его проведения можно считать признаком его качества.

В представленном выше примере авторы сообщили, что исследование было зарегистрировано в регистре ClinicalTrials.gov с указанием регистрационного номера, чтобы можно было легко найти соответствующую запись.

29. Доступ к полному протоколу исследования

Пример

«Более подробная информация о дизайне и обосновании исследования OPTIMAP была опубликована ранее [ссылка на протокол исследования]» [114].

Пояснение

Полные протоколы исследования обычно включают дополнительную методологическую информацию, которая не представлена в окончательном отчете из-за ограничений по количеству публикуемых слов или по причине того, что эти данные уже были опубликованы в других источниках. Такая информация может быть полезна для тех, кто хочет в полной мере оценить достоверность исследования, воспроизвести или применить на практике процедуры тестирования.

Все большее число авторов публикуют первоначальный протокол исследования, часто до момента включения в исследование первого участника. Протоколы зачастую публикуют в научных журналах, на веб-сайтах медицинских учреждений или спонсоров либо в качестве дополнительных материалов на веб-сайте журнала, в котором будет опубликован отчет об исследовании.

Если протокол опубликован или размещен онлайн, авторы должны предоставить соответствующую библиографическую ссылку или ссылку на электронный документ. Если протокол исследования не был опубликован, авторы должны указать, у кого его можно получить [115].

В примере выше авторы привели библиографическую ссылку на полную версию протокола, который был опубликован ранее.

30. Источники финансирования, другие виды поддержки и роль спонсоров исследования

Пример

«Финансирование приобретения дополнительных диагностических реагентов и оборудования, необходимых для исследования, предоставлено компанией Gen-Probe. Спонсоры не принимали участия в инициировании или разработке исследования, сборе образцов, анализе и интерпретации данных, написании статьи и ее представлении к печати. Исследование и исследователи были независимыми от спонсоров, компании Gen-Probe» [116].

Пояснение

Известно, что спонсирование исследования фармацевтической компанией связано с получением результатов, благоприятствующих интересам этого спонсора [117]. К сожалению, информация о спонсорах зачастую не раскрывается в научных статьях, что затрудняет оценку связанных с этим потенциальных систематических ошибок. Спонсорство может заключаться в прямом финансировании исследования или в предоставлении основных материалов для его проведения, в том числе устройства для тестирования.

Роль спонсоров, включая степень их участия в исследовании, варьирует. Спонсор может, например, участвовать в разработке и проведении исследования, а также анализе данных, составлении отчетов и принятии решения о публикации. Авторам рекомендуется четко указывать источники финансирования, а также роль спонсоров в исследовании, поскольку такая прозрачность помогает читателям оценить уровень независимости исследователей.

В приведенном выше примере авторы сообщили о том, в какой мере была оказана спонсорская поддержка, а также о своей независимости на каждом этапе исследования.

ВКЛАД АВТОРОВ

J.F. Cohen, D.A. Korevaar внесли равный вклад в написание этой статьи и в одинаковой мере являются первыми авторами; J.F. Cohen, D.A. Korevaar, P.M.M. Bossuyt — написание черновика рукописи; D.G. Altman, D.E. Bruns, C.A. Gatsonis, L. Hooft, L. Irwig, D. Levine, J.B. Reitsma, H.C.W. de Vet — критический пересмотр и редактирование рукописи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят инициативную группу STARD за помощь в определении ключевых пунктов для отчетов о диагностических исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Whiting PF, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):189–202. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-140-3-200402030-00010>
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. A systematic review classifies sources of bias and variation in diagnostic test accuracy studies. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(10):1093–1104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.05.014>
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529–536. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>
- Korevaar DA, van Enst WA, Spijker R, et al. Reporting quality of diagnostic accuracy studies: a systematic review and meta-

analysis of investigations on adherence to STARD. *Evid Based Med.* 2014;19(2):47–54. doi: <https://doi.org/10.1136/eb-2013-101637>

5. Korevaar DA, Wang J, van Enst WA, et al. Reporting diagnostic accuracy studies: some improvements after 10 years of STARD. *Radiology.* 2015;274(3):781–789. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.14141160>

6. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA.* 1999;282(11):1061–1066. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.282.11.1061>

7. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Chem.* 2003;49(1):1–6. doi: <https://doi.org/10.1373/49.1.1>

8. Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637–639. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.276.8.637>
9. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340(1):332. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
10. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.h5527>
11. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2003;138(1):W1–12. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00012-w1>
12. Regge D, Laudi C, Galatola G, et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA*. 2009;301(23):2453–2461. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.832>
13. Deville WL, Bezemer PD, Bouter LM. Publications on diagnostic test evaluation in family medicine journals: an optimal search strategy. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(1):65–69. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(99\)00144-4](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(99)00144-4)
14. Korevaar DA, Cohen JF, Hooft L, et al. Literature survey of high-impact journals revealed reporting weaknesses in abstracts of diagnostic accuracy studies. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(6):708–715. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.01.014>
15. Korevaar DA, Cohen JF, de Ronde MW, et al. Reporting weaknesses in conference abstracts of diagnostic accuracy studies in ophthalmology. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(12):1464–1467. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3577>
16. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. Ad Hoc Working Group for Critical Appraisal of the Medical Literature. *Ann Intern Med*. 1987;106(4):598–604.
17. Stiell IG, Greenberg GH, Wells GA, et al. Derivation of a decision rule for the use of radiography in acute knee injuries. *Ann Emerg Med*. 1995;26(4):405–413. doi: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(95\)70106-0](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(95)70106-0)
18. Horvath AR, Lord SJ, StJohn A, et al. From biomarkers to medical tests: the changing landscape of test evaluation. *Clin Chim Acta*. 2014;427:49–57. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.09.018>
19. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, et al. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ*. 2006;332:1089–1092. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7549.1089>
20. Giesecke KE, Roe MH, MacKenzie T, et al. Evaluating the American Academy of Pediatrics diagnostic standard for *Streptococcus pyogenes* pharyngitis: backup culture versus repeat rapid antigen testing. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):e666–e670. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.111.6.e666>
21. Tanz RR, Gerber MA, Kabat W, et al. Performance of a rapid antigen-detection test and throat culture in community pediatric offices: implications for management of pharyngitis. *Pediatrics*. 2009;123(2):437–444. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0488>
22. Ochodo EA, de Haan MC, Reitsma JB, et al. Overinterpretation and misreporting of diagnostic accuracy studies: evidence of 'spin'. *Radiology*. 2013;267(2):581–588. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.12120527>
23. Freer PE, Niell B, Rafferty EA. Preoperative tomosynthesis-guided needle localization of mammographically and sonographically occult breast lesions. *Radiology*. 2015;275(2):377–383. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.14140515>
24. Sorensen HT, Sabroe S, Olsen J. A framework for evaluation of secondary data sources for epidemiological research. *Int J Epidemiol*. 1996;25(2):435–442. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/25.2.435>
25. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6564. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e6564>
26. Bomers MK, van Agtmael MA, Luik H, et al. Using a dog's superior olfactory sensitivity to identify *Clostridium difficile* in stools and patients: proof of principle study. *BMJ*. 2012;345:e7396. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e7396>
27. Philbrick JT, Horwitz RI, Feinstein AR. Methodologic problems of exercise testing for coronary artery disease: groups, analysis and bias. *Am J Cardiol*. 1980;46(5):807–812. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(80\)90432-4](https://doi.org/10.1016/0002-9149(80)90432-4)
28. Rutjes AW, Reitsma JB, Vandenbroucke JP, et al. Case-control and two-gate designs in diagnostic accuracy studies. *Clin Chem*. 2005;51(8):1335–1341. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048595>
29. Rutjes AW, Reitsma JB, Di Nisio M, et al. Evidence of bias and variation in diagnostic accuracy studies. *CMAJ*. 2006;174(4):469–476. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.050090>
30. Kottner JA, Muris JW. Assessment of the accuracy of diagnostic tests: the cross-sectional study. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(11):1118–1128. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00206-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00206-3)
31. Van der Schouw YT, Van Dijk R, Verbeek AL. Problems in selecting the adequate patient population from existing data files for assessment studies of new diagnostic tests. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(3):417–422. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00144-f](https://doi.org/10.1016/0895-4356(94)00144-f)
32. Leeflang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(1):5–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.04.007>
33. Attia M, Zaoutis T, Eppes S, et al. Multivariate predictive models for group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis in children. *Acad Emerg Med*. 1999;6(1):8–13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.1999.tb00087.x>
34. Kottner JA, Knipschild PG, Sturmans F. Symptoms and selection bias: the influence of selection towards specialist care on the relationship between symptoms and diagnoses. *Theor Med*. 1989;10(1):67–81. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00625761>
35. Kottner JA, Leffers P. The influence of referral patterns on the characteristics of diagnostic tests. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1143–1154. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90155-g](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90155-g)
36. Melbye H, Straume B. The spectrum of patients strongly influences the usefulness of diagnostic tests for pneumonia. *Scand J Prim Health Care*. 1993;11(4):241–246. doi: <https://doi.org/10.3109/02813439308994838>
37. Ezike EN, Rongkavili C, Fairfax MR, et al. Effect of using 2 throat swabs vs 1 throat swab on detection of group A streptococcus by a rapid antigen detection test. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(5):486–490. doi: <https://doi.org/10.1001/archpedi.159.5.486>
38. Rosjo H, Kravdal G, Hoise AD, et al. Troponin I measured by a high-sensitivity assay in patients with suspected reversible myocardial ischemia: data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 1 study. *Clin Chem*. 2012;58(11):1565–1573. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.190868>
39. Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, et al. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *BMJ*. 2002;324(7338):669–671. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7338.669>
40. Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989;32(3):173–206. doi: [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(89\)90025-x](https://doi.org/10.1016/0033-0620(89)90025-x)
41. Brealey S, Scally AJ. Bias in plain film reading performance studies. *Br J Radiol*. 2001;74(880):307–316. doi: <https://doi.org/10.1259/bjr.74.880.740307>
42. Elmore JG, Wells CK, Lee CH, et al. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1493–1499. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199412013312206>
43. Ronco G, Montanari G, Aimone V, et al. Estimating the sensitivity of cervical cytology: errors of interpretation and test limitations. *Cytopathology*. 1996;7(3):151–158. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2303.1996.39382393.x>
44. Cohen MB, Rodgers RP, Hales MS, et al. Influence of training and experience in fine-needle aspiration biopsy of breast. Receiver operating characteristics curve analysis. *Arch Pathol Lab Med*. 1987;111(6):518–520.
45. Fox JW, Cohen DM, Marcon MJ, et al. Performance of rapid streptococcal antigen testing varies by personnel. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):3918–3922. doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.01399-06>

46. Gandy M, Sharpe L, Perry KN, et al. Assessing the efficacy of 2 screening measures for depression in people with epilepsy. *Neurology*. 2012;79(4):371–375. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318260cbfc>
47. Stegeman I, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, et al. Combining risk factors with faecal immunochemical test outcome for selecting CRC screenees for colonoscopy. *Gut*. 2014;63(3):466–471. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305013>
48. Leeflang MM, Moons KG, Reitsma JB, et al. Bias in sensitivity and specificity caused by data-driven selection of optimal cutoff values: mechanisms, magnitude, and solutions. *Clin Chem*. 2008;54(4):729–737. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.096032>
49. Ewald B. Post hoc choice of cut points introduced bias to diagnostic research. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(8):798–801. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2005.11.025>
50. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):515–524. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00016>
51. Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*. 1996;15(4):361–387. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19960229\)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4)
52. Hodgdon T, McInnes MD, Schieda N, et al. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate fat-poor renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma on unenhanced CT images? *Radiology*. 2015;276(3):787–796. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142215>
53. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med*. 1987;6(4):411–423. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780060402>
54. Doubilet P, Herman PG. Interpretation of radiographs: effect of clinical history. *AJR Am J Roentgenol*. 1981;137(5):1055–1058. doi: <https://doi.org/10.2214/ajr.137.5.1055>
55. D'Orsi CJ, Getty DJ, Pickett RM, et al. Stereoscopic digital mammography: improved specificity and reduced rate of recall in a prospective clinical trial. *Radiology*. 2013;266(1):81–88. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.12120382>
56. Knottnerus JA, Buntinx F. *The evidence base of clinical diagnosis: theory and methods of diagnostic research*. 2nd ed. BMJ Books; 2008. 316 p.
57. Pepe MS. Study design and hypothesis testing. In: *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2003. pp. 214–251.
58. Hayen A, Macaskill P, Irwig L, et al. Appropriate statistical methods are required to assess diagnostic tests for replacement, add-on, and triage. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):883–891. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.08.024>
59. Pena BM, Mandl KD, Kraus SJ, et al. Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *JAMA*. 1999;282(11):1041–1046. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.282.11.1041>
60. Simel DL, Feussner JR, DeLong ER, et al. Intermediate, indeterminate, and uninterpretable diagnostic test results. *Med Decis Making*. 1987;7(2):107–114. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X8700700208>
61. Philbrick JT, Horwitz RI, Feinstein AR, et al. The limited spectrum of patients studied in exercise test research. Analyzing the tip of the iceberg. *JAMA*. 1982;248(19):2467–2470.
62. Begg CB, Greenes RA, Iglewicz B. The influence of uninterpretability on the assessment of diagnostic tests. *J Chronic Dis*. 1986;39(8):575–584. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(86\)90182-7](https://doi.org/10.1016/0021-9681(86)90182-7)
63. Shinkins B, Thompson M, Mallett S, et al. Diagnostic accuracy studies: how to report and analyse inconclusive test results. *BMJ*. 2013;346:f2778. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f2778>
64. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: the Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study. The RDOG5 investigators. *Cancer*. 1998;82(4):679–688. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980215\)82:4<679::aid-cnrcr10>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980215)82:4<679::aid-cnrcr10>3.0.co;2-v)
65. Giard RW, Hermans J. The value of aspiration cytologic examination of the breast. A statistical review of the medical literature. *Cancer*. 1992;69(8):2104–2110. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19920415\)69:8<2104::aid-cnrcr2820690816>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19920415)69:8<2104::aid-cnrcr2820690816>3.0.co;2-o)
66. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990;263(20):2753–2759. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440200057023>
67. Min JK, Leipsic J, Pencina MJ, et al. Diagnostic accuracy of fractional flow reserve from anatomic CT angiography. *JAMA*. 2012;308(12):1237–1245. doi: <https://doi.org/10.1001/2012.jama.11274>
68. Naaktgeboren CA, de Groot JA, Rutjes AW, et al. Anticipating missing reference standard data when planning diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2016;352:i402. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i402>
69. Van der Heijden GJ, Donders AR, Stijnen T, et al. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: a clinical example. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(10):1102–1109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.01.015>
70. de Groot JA, Bossuyt PM, Reitsma JB, et al. Verification problems in diagnostic accuracy studies: consequences and solutions. *BMJ*. 2011;343:d4770. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d4770>
71. Pons B, Lautrette A, Oziel J, et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R56. doi: <https://doi.org/10.1186/cc12582>
72. Sun X, Ioannidis JP, Agoritsas T, et al. How to use a subgroup analysis: users' guide to the medical literature. *JAMA*. 2014;311(4):405–411. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285063>
73. Zalis ME, Blake MA, Cai W, et al. Diagnostic accuracy of laxative-free computed tomographic colonography for detection of adenomatous polyps in asymptomatic adults: a prospective evaluation. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):692–702. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00005>
74. Flahault A, Cadilhac M, Thomas G. Sample size calculation should be performed for design accuracy in diagnostic test studies. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(8):859–862. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.12.009>
75. Pepe MS. *The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2003.
76. Vach W, Gerke O, Hoiland-Carlson PF. Three principles to define the success of a diagnostic study could be identified. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(3):293–300. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.07.004>
77. Bachmann LM, Puhan MA, ter Riet G, et al. Sample sizes of studies on diagnostic accuracy: literature survey. *BMJ*. 2006;332(4550):1127–1129. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38793.637789.2F>
78. Bochmann F, Johnson Z, Azuara-Blanco A. Sample size in studies on diagnostic accuracy in ophthalmology: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(7):898–900. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.113290>
79. Collins MG, Teo E, Cole SR, et al. Screening for colorectal cancer and advanced colorectal neoplasia in kidney transplant recipients: cross sectional prevalence and diagnostic accuracy study of faecal immunochemical testing for haemoglobin and colonoscopy. *BMJ*. 2012;345:e4657. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4657>
80. Cecil MP, Kosinski AS, Jones MT, et al. The importance of work-up (verification) bias correction in assessing the accuracy of SPECT thallium-201 testing for the diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(7):735–742. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00014-5](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00014-5)
81. Choi BC. Sensitivity and specificity of a single diagnostic test in the presence of work-up bias. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(6):581–586. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(92\)90129-b](https://doi.org/10.1016/0895-4356(92)90129-b)
82. Diamond GA. Off Bayes: effect of verification bias on posterior probabilities calculated using Bayes' theorem. *Med Decis Making*. 1992;12(1):22–31. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X9201200105>
83. Diamond GA, Rozanski A, Forrester JS, et al. A model for assessing the sensitivity and specificity of tests subject to selection bias. Application to exercise radionuclide ventriculography for

- diagnosis of coronary artery disease. *J Chronic Dis.* 1986;39(5): 343–355. doi: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(86\)90119-0](https://doi.org/10.1016/0021-9681(86)90119-0)
84. Greenes RA, Begg CB. Assessment of diagnostic technologies. Methodology for unbiased estimation from samples of selectively verified patients. *Invest Radiol.* 1985;20(7):751–756.
85. Ransohoff DF, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Engl J Med.* 1978;299(17):926–930. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM197810262991705>
86. Zhou XH. Effect of verification bias on positive and negative predictive values. *Stat Med.* 1994;13(17):1737–1745. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780131705>
87. Kok L, Elias SG, Witterman BJ, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care fecal calprotectin and immunochemical occult blood tests for diagnosis of organic bowel disease in primary care: the Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (CEDAR) study. *Clin Chem.* 2012;58(6):989–998. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.177980>
88. Harris JM. The hazards of bedside Bayes. *JAMA.* 1981; 246(22):2602–2605.
89. Hlatky MA, Pryor DB, Harrell FE, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariable analysis. *Am J Med.* 1984;77(1):64–71. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90437-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90437-6)
90. Lachs MS, Nachamkin I, Edelstein PH, et al. Spectrum bias in the evaluation of diagnostic tests: lessons from the rapid dipstick test for urinary tract infection. *Ann Intern Med.* 1992;117(2): 135–140. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-117-2-135>
91. Moons KG, van Es GA, Deckers JW, et al. Limitations of sensitivity, specificity, likelihood ratio, and bayes' theorem in assessing diagnostic probabilities: a clinical example. *Epidemiology.* 1997;8(1):12–17. doi: <https://doi.org/10.1097/00001648-199701000-00002>
92. O'Connor PW, Tansay CM, Detsky AS, et al. The effect of spectrum bias on the utility of magnetic resonance imaging and evoked potentials in the diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Neurology.* 1996;47(1):140–144. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.47.1.140>
93. Deckers JW, Rensing BJ, Tijssen JG, et al. A comparison of methods of analysing exercise tests for diagnosis of coronary artery disease. *Br Heart J.* 1989;62(6):438–444. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.62.6.438>
94. Naraghi AM, Gupta S, Jacks LM, et al. Anterior cruciate ligament reconstruction: MR imaging signs of anterior knee laxity in the presence of an intact graft. *Radiology.* 2012;263(3):802–810. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.12110779>
95. Ashdown HF, D'Souza N, Karim D, et al. Pain over speed bumps in diagnosis of acute appendicitis: diagnostic accuracy study. *BMJ.* 2012;345:e8012. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e8012>
96. Leeflang MM, Rutjes AW, Reitsma JB, et al. Variation of a test's sensitivity and specificity with disease prevalence. *CMAJ.* 2013;185(11):E537–544. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.121286>
97. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, et al. Lung morphology assessment with balanced steady-state free precession MR imaging compared with CT. *Radiology.* 2012;263(2):569–577. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.12110990>
98. Lang TA, Secic M. *Generalizing from a sample to a population: reporting estimates and confidence intervals.* Philadelphia: American College of Physicians; 1997.
99. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):781–788. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-10-200411160-00009>
100. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA.* 2001;285(4):437–443. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.4.437>
101. Park SH, Lee JH, Lee SS, et al. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut.* 2012;61(12): 1716–1722. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301135>
102. Irwig LM, Bossuyt PM, Glasziou PP, et al. Designing studies to ensure that estimates of test accuracy will travel. In: *The evidence base of clinical diagnosis.* Knottnerus JA, ed. London: BMJ Publishing Group; 2002. pp. 95–116. doi: <https://doi.org/10.1002/9781444300574.ch6>
103. Ter Riet G, Chesley P, Gross AG, et al. All that glitters isn't gold: a survey on acknowledgment of limitations in biomedical studies. *PLoS One.* 2013;8(11):e73623. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073623>
104. Ioannidis JP. Limitations are not properly acknowledged in the scientific literature. *J Clin Epidemiol.* 2007;60(4):324–329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.09.011>
105. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med.* 2006;144(11):850–855. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00011>
106. Pewsner D, Battaglia M, Minder C, et al. Ruling a diagnosis in or out with 'SpIn' and 'SnOut': a note of caution. *BMJ.* 2004;329(7459):209–213. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7459.209>
107. Foerch C, Niessner M, Back T, et al. Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke. *Clin Chem.* 2012;58(1):237–245. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.172676>
108. Altman DG. The time has come to register diagnostic and prognostic research. *Clin Chem.* 2014;60(4):580–582. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.220335>
109. Hooft L, Bossuyt PM. Prospective registration of marker evaluation studies: time to act. *Clin Chem.* 2011;57(12):1684–1686. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.176230>
110. Rifai N, Altman DG, Bossuyt PM. Reporting bias in diagnostic and prognostic studies: time for action. *Clin Chem.* 2008;54(7): 1101–1103. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.108993>
111. Korevaar DA, Ochodo EA, Bossuyt PM, et al. Publication and reporting of test accuracy studies registered in ClinicalTrials.gov. *Clin Chem.* 2014;60(4):651–659. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.218149>
112. Rifai N, Bossuyt PM, Ioannidis JP, et al. Registering diagnostic and prognostic trials of tests: is it the right thing to do? *Clin Chem.* 2014;60(9):1146–1152. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.226100>
113. Korevaar DA, Bossuyt PM, Hooft L. Infrequent and incomplete registration of test accuracy studies: analysis of recent study reports. *BMJ Open.* 2014;4(1):e004596. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004596>
114. Leeuwenburgh MM, Wiarda BM, Wiezer MJ, et al. Comparison of imaging strategies with conditional contrast-enhanced CT and unenhanced MR imaging in patients suspected of having appendicitis: a multicenter diagnostic performance study. *Radiology.* 2013;268(1):135–143. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.13121753>
115. Chan AW, Song F, Vickers A, et al. Increasing value and reducing waste: addressing inaccessible research. *Lancet.* 2014;383(9913):257–266. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62296-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62296-5)
116. Stewart CM, Schoeman SA, Booth RA, et al. Assessment of self taken swabs versus clinician taken swab cultures for diagnosing gonorrhoea in women: single centre, diagnostic accuracy study. *BMJ.* 2012;345:e8107. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e8107>
117. Sismondo S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. *Contemp Clin Trials.* 2008;29(2):109–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2007.08.001>

Р.С. Серебряный¹, Д.В. Камельских², О.В. Яремчук³¹ Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья имени Н.А. Семашко, Москва, Российская Федерация² Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Москва, Российская Федерация³ Ноябрьский колледж профессиональных и информационных технологий, Ноябрьск, Российская Федерация

Социальная поддержка несовершеннолетних в первый период Великой Отечественной войны

Контактная информация:

Камельских Денис Владимирович, врач-трансфузиолог отделения переливания крови Национального медицинского исследовательского центра гематологии

Адрес: 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4, e-mail: kamelskih@yandex.ru

Статья поступила: 13.03.2022, принята к печати: 9.05.2022

Статья представляет состояние быта и здоровья детей в первые месяцы Великой Отечественной войны. Особое место занимает анализ архивных документов, свидетельствующих о бедственном положении эвакуированных детей, столкнувшихся с антисанитарией и нехваткой питания, трудностями с обустройством на новых местах проживания. Показана деятельность Совнаркома СССР, Наркомздравов СССР и РСФСР по проведению мер социальной поддержки несовершеннолетних в первый период Великой Отечественной войны. В результате исполнения приказов на местах были созданы максимально возможные условия для охраны здоровья несовершеннолетних. Описаны сложности с осуществлением мероприятий по обустройству эвакуированных детей в различных регионах страны в зависимости от местных ресурсов и эффективности проводимых мероприятий (Тулская, Рязанская, Ярославская, Куйбышевская области). Проводимые мероприятия проиллюстрированы результатами работы Средневолжского института охраны материнства и младенчества.

Ключевые слова: социальная педиатрия, дети, несовершеннолетние, социальная поддержка, Великая Отечественная война, эвакуация

Для цитирования: Серебряный Р.С., Камельских Д.В., Яремчук О.В. Социальная поддержка несовершеннолетних в первый период Великой Отечественной войны. *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(3):229–233. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2425>

Вопреки внезапности нападения фашистской Германии и складывающимся форс-мажорным обстоятельствам в СССР с первых дней Великой Отечественной войны (ВОВ) были приняты грандиозные меры, направленные на поддержание достаточных условий для жизни

несовершеннолетних. Учитывая огромное количество детей, эвакуируемых с прифронтовых территорий, это была задача чрезвычайной сложности. Удалось организовать быт и питание детей, минимизировать, насколько это было возможно, потери здоровья и таким обра-

Roman S. Serebryaniy¹, Denis V. Kamelskikh², Oksana V. Yaremchuk³¹ Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation² National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation³ Noyabrsk College of Professional and Information Technologies, Yamalo-Nenets A.D., Russian Federation

Social Support for Minors in the First Period of Great Patriotic War

This article presents a narrative that reveals the state of life and health of children in the first months of the Great Patriotic War. Special place goes to the analysis of archival documents indicating the distressful situation of evacuated children, faced unsanitary conditions, lack of food, and difficulties with settling in new places of residence. The activity of the Council of People's Commissars of the USSR, the People's Commissariat of Health of the USSR and the RSFSR on carrying out measures of social support for minors in the first period of the Great Patriotic War is presented. The maximum possible conditions for the protection of minors' health were implemented as consequence of the execution of orders on places. Difficulties with the implementation of measures for the arrangement of evacuated children in various regions of the country are described depending on local resources and taken measures efficacy (Tula, Ryazan, Yaroslavl, Kuibyshev regions). The ongoing activities are clearly illustrated by the example of the work of the Middle Volga Institute for the Protection of Motherhood and Infancy.

Keywords: social pediatrics, children, minors, social support, Great Patriotic War, evacuation

For citation: Serebryaniy Roman S., Kamelskikh Denis V., Yaremchuk Oksana V. Social Support for Minors in the First Period of Great Patriotic War. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(3):229–233. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2425>

зом спасти поколение «детей войны». Изучение проблем, вызванных войной, и способов их решения имеет не только исторический интерес. Анализ этих вопросов необходим также и в связи с сохраняющимися глобальными рисками. Возможность использования опыта ВОВ для решения насущных задач по социальной поддержке несовершеннолетних при масштабных гуманитарных катастрофах несомненна.

Научная новизна настоящей статьи заключается в анализе мероприятий социальной поддержки несовершеннолетних (в том числе детей, переживших эвакуацию) в целом по СССР. Это отличает проведенное исследование от ранних публикаций по данной теме, описывающих положение эвакуированных детей в отдельных регионах. Работа восполняет пробел в историко-медицинских исследованиях и является вкладом в реконструкцию системы охраны здоровья детей в первый период ВОВ.

С началом ВОВ вопросы заботы государства о детях, и прежде всего о детях-сиротах, лишенных дома и семьи, приобрели особую остроту [1]. Одними из приоритетных направлений деятельности советского правительства в годы ВОВ являлись обеспечение социального благополучия детского населения, в том числе при проведении эвакуации из прифронтовых территорий, а также забота о детях, находящихся в тылу, к чему можно отнести и борьбу с одним из самых страшных последствий войны, масштаб которого многократно увеличивается при массовой эвакуации, — беспризорностью.

24 июня 1941 г. при Совете Народных комиссаров СССР был создан Совет по эвакуации [2]. В июле-августе 1941 г. по распоряжению Наркомздрава СССР все дети до 3 лет были взяты на специальный учет [3]. Только за период с 11 января по 1 июня 1942 г. через Ярославль из Ленинграда были эвакуированы без малого 88 тыс. детей (всего из Ленинграда были эвакуированы более 300 тыс. детей [4]), где для них были созданы условия для временного размещения [5]. А со всех прифронтовых территорий Советского Союза, только по официальным данным, по состоянию на 10 апреля 1942 г., т.е. менее чем за год с момента начала ВОВ, было эвакуировано в тыл около 5,3 млн человек, из них более 1,8 млн детей [6].

О положении детей в начале войны можно судить по состоянию детского здравоохранения Куйбышевской (ныне Самарской) области. Некоторые аспекты тяжести положения детей мы рассматривали ранее, в частности, «детские коллективы, эвакуированные в Поволжье, выезжали без учета карантинных». В пути следования эшелонов дети не были обеспечены достаточным питанием и кипяченой водой. В этой связи уполномоченный по эвакуации населения при Совете по эвакуации по Куйбышевской области в своем докладе отмечал: «...эвакуированные обеспечивают хлебом с большими перебоями, имеются случаи, когда горячая пища выда-

ется без хлеба» [7, 8]. Другой проблемой были антисанитарные условия в эвакуационных пунктах на железнодорожных станциях, что в сочетании с недостаточным количеством медицинского персонала и невозможностью своевременного оказания медицинской помощи могло быть причиной того, что многих детей в месте назначения принимали уже с серьезными инфекционными заболеваниями [7]. Тем не менее, во время эвакуации профилактике инфекционных заболеваний уделялось особое внимание (преимущественно силами санитарно-оборонного актива). В частности, в эвакуационных пунктах были организованы комнаты матери и ребенка, в которых соответствующие категории эвакуируемого населения обеспечивали питанием, были созданы условия для купания детей [9]. Кроме того, инструктаж родителей, уезжающих с детьми из прифронтовой полосы, включал разъяснения по вопросам подготовки к отъезду, ухода за ребенком и о мерах профилактики инфекционных заболеваний в пути [10].

25 июня 1941 г., на 4-е сутки с начала войны, одной из задач, поставленных Центральным комитетом профсоюза СССР перед профсоюзными организациями страны в условиях военного времени, была: «В связи с развертыванием дополнительной сети детских учреждений (яслей, детсадов) необходимо взять под особое наблюдение работу этих учреждений, помочь органам здравоохранения на местах в укомплектовании их кадрами, обеспечении медицинского наблюдения, подборе помещений, оборудования их и т.д.» [11]. Но развертывание сети детских учреждений чаще лишь декларировалось «на уровне правительства» и было реализовано только в нескольких регионах. Как отмечал нарком здравоохранения СССР Г.А. Митерёв, «достойные условия для размещения детей, например расширение коечного фонда сезонных и постоянных яслей, были созданы в Азербайджанской ССР» [12], а также в Ленинграде (за четыре первых дня ВОВ число мест в яслях было увеличено с 22 000 до 26 400, а затем сокращалось по мере уменьшения детского населения) [13]. Однако в целом по сопоставимой (не оккупированной врагом на 31 декабря 1942 г.) территории СССР количество как самих яслей, так и коек в них демонстрировало рост в течение всего первого периода ВОВ (см. таблицу) [14]. На территориях, где количество мест в яслях не удовлетворяло потребностям населения, с целью компенсации нехватки мест в детских учреждениях на оборонных предприятиях были организованы детские уголки для детей рабочих этих производств [15].

Летом 1941 г. в Наркомздрав СССР стали поступать сообщения о неудовлетворительном состоянии учреждений, где размещались эвакуированные дети. В крайнем плачевном состоянии находились подобные учреждения в Рязанской, Ярославской и Тульской областях. В связи с этим 26 августа 1941 г. Наркомздравом СССР

Таблица. Изменение количества яслей и коек в них в период с 1940 по 1942 г. [14]

Table. Change in the number of nurseries and beds during 1940–1942 [14]

Показатель	Годы					
	1940		1941		1942*	
	Город	Село	Город	Село	Город	Село
Количество учреждений	3740	4253	3922	4561	4278	5023
Количество коек	197 034	101 281	235 443	113 646	276 003	133 554

Примечание. <*> — по сопоставимой территории, не оккупированной на 31 декабря 1942 г.

Note. <*> — for comparable territory not occupied on December 31, 1942.

был издан приказ «Об улучшении медико-санитарного обслуживания эвакуированных детей в Рязанской, Тульской и Ярославской областях», предписывавший в том числе [16]:

- 1) обратить особое внимание на санитарное состояние и подготовку интернатов к осенне-зимнему периоду;
- 2) организовать бани для мытья детей, а также их медицинские осмотры не реже одного раза в месяц (для детей до 3 лет) и не реже одного раза в 3 месяца (для детей старше 3 лет);
- 3) провести обязательный учет медицинских работников и их рациональное распределение таким образом, чтобы «обеспечить максимально врачами те районы, где больше всего имеется детских интернатов и эвакуированных детей с матерями». В случае если в штате интерната отсутствовал врач, то такие интернаты требовалось обеспечить медицинским персоналом за счет сельских врачей (обслуживание срочных вызовов и посещение воспитанников не реже одного раза в неделю). Минимум один работник со средним медицинским образованием должен был включаться в штат интернатов, имевших более 50 воспитанников дошкольного или более 100 детей школьного возраста.

В период 1941–1942 гг. главным недостатком в обеспечении детей питанием была слабая пропускная способность молочных кухонь и пищевых станций. Как отмечали в одной из предыдущих публикаций: «В тяжелые годы войны на многих молочных кухнях были грязь, давка, теснота и духота. Это приходилось терпеть женщинам, приходившим за питанием вместе с детьми. Для матерей частью повседневной жизни были 3–4-часовые очереди за детским питанием. В противном случае дети оставались без необходимой пищи. Чрезмерная занятость матерей не давала им возможности своевременно приготовить пищу дома, поэтому обеды для своих детей они получали на пищевых станциях» [8, 17].

В первом периоде ВОВ (здесь и далее: 22.06.1941–18.11.1942 [18]) сложности вызывало обеспечение детских учреждений полноценным питанием. Например, в яслях г. Куйбышева детей до 1 года кормили мучной кашей с 50% содержанием молока. Перебои в снабжении молоком не давали возможности организовать питание для ослабленных и искусственно вскармливаемых детей. Для детей старшего возраста отпускались постный суп-лапша и чай с молоком без сахара. Отсутствие нормального питания приводило к отставанию в физическом развитии детей, росту заболеваемости рахитом [19].

В конце первого периода ВОВ Наркомздрав СССР в соответствии с Постановлением Совета народных комиссаров СССР от 27 октября 1942 г. № 1739 «О мероприятиях по улучшению работы органов Наркомздрава и детских учреждений по медицинскому обслуживанию детей и усилению питания нуждающихся детей» потребовал от органов власти союзных республик [19]:

- 1) провести организацию столовых для усиленного питания ослабленных детей от 3 до 13 лет в городах;
- 2) обеспечить повседневный систематический контроль за своевременностью и полнотой снабжения продуктами питания детских лечебно-профилактических учреждений, а также за наличием в рационе настоев шиповника или хвоя как источников витамина С;
- 3) укомплектовать медицинским персоналом эвакуированные детские дома, интернаты, ясли и дома младенца.

Приказ по Народному комиссариату здравоохранения РСФСР № 985 от 30 октября 1942 г. «О мероприятиях

по борьбе с рахитом» регламентировал проведение мероприятий по снижению заболеваемости рахитом [20]. Органам здравоохранения на местах было предписано:

- 1) взять на учет всех детей, болеющих рахитом;
- 2) назначить прием витамина D всем заболевшим и в целях профилактики;
- 3) проводить ежедневные прогулки детей, находящихся в яслях и домах младенца;
- 4) проветривать помещения;
- 5) регулярно проводить беседы с матерью о пользе грудного вскармливания, дневного света и свежего воздуха, о вреде раннего введения прикорма и излишнего укутывания младенцев.

Реализацию приказов наглядно демонстрирует деятельность Средневолжского (Куйбышевского) института охраны материнства и младенчества, являвшегося методическим центром, оказывающим медицинскую помощь в регионе, о чем подробно писали в предыдущих работах [8, 21].

Заботу об эвакуированных детях частично взяло на себя и местное население, что прежде всего выражалось в удовлетворении их жилищных и бытовых нужд [22]. Эта инициатива впоследствии была регламентирована государством. Совнарком СССР (Приказ № 75 от 23 января 1942 г. «Об устройстве детей, оставшихся без родителей») потребовал от Наркомздрава СССР и союзных республик решить вопрос о патронировании и содержании детей, оставшихся без родителей в «приемных семьях» [23]. В мае 1942 г. по инициативе ВЛКСМ (Всесоюзный ленинский коммунистический союз молодежи) развернулось движение «Патриоты Родины берут на воспитание осиротевших детей» [24].

Для обеспечения нормальных условий жизни детей, особенно эвакуированных из прифронтовых территорий, уже к концу первого периода ВОВ на территории СССР были открыты в необходимом количестве ясли (в том числе «ясли на дому»), дома ребенка, молочные кухни и пищевые станции, а также созданы возможности для обучения детей и овладения старшими школьниками профессиями [10]. Важную роль в организации помощи детскому населению играли фонды государственного социального страхования, значительные средства которых шли в том числе на обустройство санаториев, домов отдыха, а также пионерских лагерей. Например, в эвакуированном в Сталинградскую область Всесоюзном санаторном пионерлагере «Артек» число коек даже увеличили до 250 вместо имевшихся ранее 135 [25]. Страховые делегаты участвовали в том числе в установлении необходимости обеспечения усиленным питанием нуждающихся и определении детей в различные детские учреждения [26, 27].

Значительное место в структуре социального обеспечения детей занимали детские дома. К концу 1942 г. с прифронтовых территорий было эвакуировано 976 детских домов (из них 257 — с территории Украины, 132 — из Белоруссии) с более чем 107 тыс. воспитанников. Эти детские дома размещались преимущественно на Урале и в Средней Азии в сельской местности [28, 29]. Расширялась сеть детских учреждений постоянного проживания: наряду с «обычными» детскими домами (их количество за первый период ВОВ увеличилось в 2,5 раза [28]) создавались школы-интернаты, колхозные детские дома, а также специальные детские дома для иностранных детей (например, было создано 23 детских дома для размещения 1900 польских детей и один для детей, эвакуированных из Испании) [27]. Всего в СССР к концу первого периода войны

работали 4370 детских домов с более чем 688 тыс. воспитанников [28]. При этом, несмотря на развитие патронажа и расширение сети детских учреждений постоянного проживания, мест в них все равно не хватало, большие трудности были с обеспечением одежды и бытовыми предметами [28]. «Подростки старше 14 лет направлялись в школы фабрично-заводского обучения, ремесленные и железнодорожные училища, по ряду свидетельств, некоторым воспитанникам для этого „приписывали 2 года“, остальные направлялись на работы в промышленность и сельское хозяйство» [27]. Воспитанники до 14 лет работали в подсобных хозяйствах детских домов [26]. Из-за тяжелых условий жизни в детских домах часть воспитанников сбежали из них. Сбежавших детей разыскивали и через приемники-распределители возвращали «в систему». В первый год ВОВ наблюдался взрывной рост количества детей, поступавших из приемников-распределителей (в 1941 г. — 9%, в 1942-м — 28%) [28].

Активно велась работа по привлечению подростков к общественной деятельности, которая, с одной стороны, обеспечивала «причастность» молодого поколения к борьбе с врагом, а с другой — снижала количество безнадзорных детей. Так, уже в первые дни ВОВ к обслуживанию санитарных поездов были привлечены школьники-значкисты ГСО («Готов к санитарной обороне»), разносившие раненым бойцам и командирам конверты, открытки, цветы [8]. Старшие школьники ухаживали за ранеными, помогали с ремонтом одежды, набивкой матрацев, обеспечением предметами туалета [30]. Некоторые школы были прикреплены к госпиталям для обеспечения постоянной помощи в порядке шефства [9]. Дети из местного и эвакуированного населения наравне со взрослыми участвовали в сборе и первичной переработке лекарственных растений [31], работали на заводах и фабриках [27]. Подростки старше 16 лет организовывали санитарные дружины для помощи медицинским сестрам [32], создавали фонды помощи эвакуированным детям (в частности, при газете «Комсомольская правда» был открыт счет № 160180), а также привлекались к работе в госпиталях (Директива ГлавПУРККА № 189 от 11 августа 1941 г. «Забота молодежи о раненых») [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уже в первые месяцы войны в СССР велась планомерная работа — как со стороны государства, так и со стороны общества и общественных организаций — по «сохранению детства». На правительственном уровне были приняты меры социальной поддержки несовершеннолетних. Приказы Совнаркома СССР, Наркомздравов СССР и РСФСР обеспечили нормативно-правовую базу для приоритетного обеспечения детей питанием, необходимыми условиями быта и медицинской помощью. Несмотря на тяжелейшие условия, мероприятия по поддержке здоровья детей основывались на научном знании того времени (обогащение рациона питания витаминами, составление меню с учетом возраста), что минимизировало потери здоровья детей, в том числе из-за отсутствия питания в достаточном объеме и качестве.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках государственного задания на тему «Институциональные основы развития медицины и здравоохранения в России в XX–XXI веках».

FINANCING SOURCE

This study was carried out as part of the state task on the topic “Institutional foundations for the development of medicine and healthcare in Russia in the 20th–21st centuries”.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Р.С. Серебряный

<https://orcid.org/0000-0002-2328-2931>

Д.В. Камельских

<https://orcid.org/0000-0002-1118-6969>

О.В. Яремчук

<https://orcid.org/0000-0001-5469-5598>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Воспитание детей в условиях войны // *Правда*. — 1942. — № 8854(83). — 24 мар. [Vospitanie detei v usloviyakh voyny. *Pravda*. 1942;8854(83). 24 mar. (In Russ).]
2. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А., Шер С.А. Охрана здоровья детей в годы Великой Отечественной войны // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 1. — С. 12–19. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2080> [Albitskiy VYu., Baranov AA., Sher SA. Children's Healthcare During World War II. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2020;19(1):12–19. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i1.2080>]
3. Юдина А.Ю. Здравоохранение детей в возрасте до 3 лет в годы Великой Отечественной войны (на примере г. Бийска Алтайского края) // *Мир науки, культуры, образования*. — 2012. — Т. 34. — № 3. — С. 247. [Yudina AYU. The health protection of children under three years during the Great Patriotic War (with the town of Biysk as an example). *The world of science, culture and education*. 2012;(3):247. (In Russ).]
4. Уродков С.А. Эвакуация населения Ленинграда в 1941–1942 гг. // *Вестник Ленинградского университета*. — 1958. — № 8. — С. 88–102. [Urodkov SA. Evakuatsiya naseleniya Leningrada v 1941–1942 gg. *Vestnik Leningradskogo universiteta*.

1958;(8):88–102. (In Russ).] Доступно по: <https://evacuation.spbarchives.ru/article>. Ссылка активна на 12.03.2022.

5. Государственный архив Российской Федерации (ГАРФ). Ф. 482. Оп. 47. Д. 685. — Л. 147–150. [State Archive of the Russian Federation (SARF). *Fund 482. Inventory 47. Records 685*. L. 147–150. (In Russ).]

6. ГАРФ. Ф. 4372. Оп. 42. Д. 998. — Л. 50–51. [SARF. *Fund 4372. Inventory 42. Records 998*. L. 50–51. (In Russ).]

7. Центральный государственный архив Самарской области (ЦГАСО). Ф. Р-4123. Оп. 8. Ед. хр. 27а. — Л. 130. [CSASR. (Central State Archive of the Samara Region). *Fund R-4123. Inventory 8. Archival unit 27a*. L. 130. (In Russ).]

8. Серебряный Р.С., Яремчук О.В. К вопросу эвакуации населения в первые годы ВОВ в Поволжье // *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. — 2019. — № 1. — С. 84–96. — doi: <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2019.01.012> [Serebryany, R.S., Yaremchuk O.V. To the question of population evacuation in the first years of the war in the Volga Region. *Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health*. 2019;(1):84–96. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2019.01.012>]

9. ГАРФ. Ф. 9501. Оп. 3. Д. 110. — Л. 32–33. [SARF. Fund 9501. Inventory 3. Records 110. L. 32–33. (In Russ).]
10. Здравоохранение в годы Великой Отечественной войны 1941–1945 / под ред. М.И. Барсукова, Д.Д. Кувшинского. — М.: Медицина; 1977. [Zdravookhraneniye v gody Velikoi Otechestvennoi voyny 1941–1945. Barsukov MI, Kuvshinskii DD, eds. Moscow: Meditsina; 1977. (In Russ).]
11. ГАРФ. Ф. 5465. Оп. 21. Д. 2. — Л. 7–8. [SARF. Fund 5465. Inventory 21. Records 2. L. 7–8. (In Russ).]
12. ГАРФ. Ф. 8009. Оп. 1. Д. 436. — Л. 2, 9, 10. [SARF. Fund 8009. Inventory 1. Records 436. L. 2, 9, 10. (In Russ).]
13. ГАРФ. Ф. 482. Оп. 47. Д. 550. — Л. 73–79. [SARF. Fund 482. Inventory 47. Records 47. L. 73–79. (In Russ).]
14. ГАРФ. Ф. 8009. Оп. 6. Д. 1893. — Л. 110. [SARF. Fund 8009. Inventory 6. Archival unit 1893. L. 110. (In Russ).]
15. ГАРФ. Ф. 482. Оп. 47. Д. 615. — Л. 125 об. — 127 об. [SARF. Fund 482. Inventory 47. Records 615. L. 125 f.s. — 127 f.s. (In Russ).]
16. ГАРФ. Ф. 8009. Оп. 1. Д. 383. — Л. 21–22. [SARF. Fund 8009. Inventory 1. Records 383. L. 21–22. (In Russ).]
17. ЦГАСО. Ф. Р-4123. Оп. 1. Д. 5 об., 6, 8. [CSASR. Fund R-4123. Inventory 1. Archival unit 1. L. 5 f.s., 6, 8. (In Russ).]
18. Золотарев В.А., Соколов А.М., Вешников П.И. и др. Великая Отечественная война 1941–1945. Т. 1. Основные события войны. — М.: Военное издательство; 2011. [Zolotarev VA, Sokolov AM, Veshnikov PI, et al. Velikaya Otechestvennaya voyna 1941–1945. Vol. 1. Osnovnyye sobytiya voyny. Moscow: Voennoye izdatel'stvo; 2011. (In Russ).]
19. Малинкин Е.М. Повседневная жизнь и быт жителей г. Куйбышева в годы Великой Отечественной войны в документах Самарского областного государственного архива социально-политической истории. Проблемы изучения военной истории. — Самара: Издательство HTЦ; 2015. [Malinkin EM. Povsednevnyaya zhizn' i byt zhitelei g. Kuibysheva v gody Velikoi Otechestvennoi voyny v dokumentakh Samarskogo oblastnogo gosudarstvennogo arkhiva sotsial'no-politicheskoi istorii. Problemy izucheniya voennoi istorii. Samara: NTC Publishing House; 2015. (In Russ).]
20. ЦГАСО. Ф. Р-4054. Оп. 1. Д. 281. — Л. 1–4. [CSASR. Fund R-4054. Inventory 1. Archival unit 281. L. 1–4. (In Russ).]
21. Серебряный Р.С., Яремчук О.В. Деятельность Средневолжского института охраны материнства и младенчества (ОММ) в 1929–1945 гг. История детского сектора // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. — 2018. — № 5. — С. 99–110. — doi: <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2018.05.011> [Serebryany RS, Yaremchuk OV. Activity of the Average and Volga Institute of Protection of Motherhood and Infancy (OMM) in 1929–1945. History of the children's sector. Bulletin of Semashko National Research Institute of Public Health. 2018;(5):99–110. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.25742/NRIPH.2018.05.011>]
22. ЦГАСО. Ф. Р-4219. Оп. 1. Д. 24. — Л. 27. [CSASR. Fund R-4219. Inventory 1. Archival unit 24. L. 27. (In Russ).]
23. Забота об эвакуированном населении // Правда. — 1941. — № 8758(350). — 18 дек. [Zabota ob evakuirovannom naselenii. Pravda. 1941;8758(350). 18 dec. (In Russ).]
24. ГАРФ. Ф. 8009. Оп. 1. Д. 424. — Л. 75. [SARF. Fund 8009. Inventory 1. Records 424. L. 75. (In Russ).]
25. Славко А.А. Государственное регулирование процесса ликвидации детской беспризорности в России в годы Великой Отечественной войны и в послевоенный период // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. — 2010. — № 120. — С. 33–43. [Slavko AA. State regulation of the process of eliminating child homelessness in Russia during the Great Patriotic War and in the post-war period. Izvestia: Herzen University Journal of Humanities & Sciences. 2010;(120):33–43. (In Russ).]
26. ГАРФ. Ф. 8009. Оп. 1. Д. 424. — Л. 472. [SARF. Fund 8009. Inventory 1. Records 424. L. 472. (In Russ).]
27. Семашко Н.А. Очерки по теории организации советского здравоохранения. — М.: Издательство АМН СССР; 1947. [Semashko NA. Ocherki po teorii organizatsii sovetskogo zdravookhraneniya. Moscow: Publishing house of the USSR Academy of Medical Sciences; 1947. (In Russ).]
28. Петрова Н. Украденное детство // Живая история. — 2017. — 26 окт. [Petrova N. Ukradennoe detstvo. In: Zhivaya istoriya. 2017. 26 oct. (In Russ).] Доступно по: <https://lhistory.ru/statyi/ukradennoe-detstvo>. Ссылка активна на 11.03.2022.
29. Варехина А.Н. Детские дома на Урале в годы Великой Отечественной войны // Педагогическое образование в России. — 2012. — № 4. — С. 32–39. [Varekhina AN. Orphanages in the Ural Region during the Great Patriotic War. Pedagogical Education in Russia. 2012;(4):32–39. (In Russ).]
30. ГАРФ. Ф. 8009. Оп. 1. Д. 434. — Л. 7. [SARF. Fund 8009. Inventory 1. Records 434. L. 7. (In Russ).]
31. Забота о раненом бойце // Правда. — 1942. — № 8812(41). — 10 фев. [Zabota o ranenom boitse. Pravda. 1942; 8812(41). 10 feb. (In Russ).]
32. ГАРФ. Ф. 5465. Оп. 21. Д. 13. — Л. 32–34. [SARF. Fund 5465. Inventory 21. Records 13. L. 32–34. (In Russ).]
33. Забота молодежи о раненых // Труд. — 1942. — № 45. — 22 фев. [Zabota molodezhi o ranenyyh. Trud. 1942;(45). 22 feb. (In Russ).]

ВАКЦИНЫ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКА СОВРЕМЕННОМ МИРЕ. РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией: Намазовой-Барановой Л.С., Брико Н.И., Фельдблюм И.В.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 648 с.

В монографии представлены новые сведения о роли иммунопрофилактики в программировании и сохранении здоровья человека, описаны иммунобиологические препараты для активной и пассивной иммунизации детей и взрослых разных возрастных групп и разного состояния здоровья. Особое внимание уделено описанию инфекционных болезней, предотвратимых с помощью вакцинации. Отдельная глава посвящена новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе, принципам плановой вакцинации в период пандемии, описаны новые препараты для защиты от SARS-CoV-2.

Монография адресована специалистам, занимающимся проблемами вакцинации — педиатрам, терапевтам, хирургам, акушерам-гинекологам, гериатрам, эпидемиологам, врачам других специальностей, преподавателям высшей школы и колледжей по медицинским и биологическим специальностям, студентам медицинских и фармацевтических вузов и колледжей, а также ординаторам и аспирантам.



А.Я. Басова^{1, 2}, М.А. Бебчук⁴, Н.В. Устинова^{1, 3}, Л.С. Намазова-Баранова^{2, 3},
К.Е. Эфендиева^{2, 3}, Е.А. Вишнева^{2, 3}

¹ Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой, Москва Российская Федерация

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁴ Институт интегративной семейной терапии, Москва, Российская Федерация

Компетентность врачей-педиатров в вопросах профилактики, определения риска или выявления суицидального поведения у детей: одномоментное опросное исследование

234

Контактная информация:

Устинова Наталья Вячеславовна, доктор медицинских наук, руководитель отдела социальной педиатрии и организации мультидисциплинарного сопровождения НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», главный научный сотрудник Научно-практического центра психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, стр. 1, тел. раб.: +7 (499) 137-01-97, e-mail: ust-doctor@mail.ru

Статья поступила: 27.04.2022, принята к печати: 16.06.2022

Обоснование. Самоубийства детей и подростков остаются одной из самых болезненных общественных проблем. Пандемия COVID-19 актуализирует обсуждаемую тему из-за увеличения в этот период количества суицидов среди детского населения. В научных исследованиях и практических руководствах обозначена ведущая роль врачей первичного звена в профилактике, выявлении и маршрутизации пациентов с суицидальным поведением. При этом исследований компетентности врачей-педиатров в сфере суицидов не проводилось. **Цель исследования** — изучить компетентность врачей-педиатров в вопросах профилактики, определения риска и выявления суицидального поведения у детей. **Методы.** Проведено одномоментное исследование с использованием оригинальной электронной анкеты, направленной на выявление уровня компетентности врачей-педиатров в оценке суицидального поведения у детей. Опросник включал 18 вопросов. **Результаты.** Получено 208 электронных анкет. 97,1% специалистов утверждали, что оценивают эмоциональный статус своих пациентов во время приема. На приеме 86,1% учитывали особенности внешнего вида ребенка, выражение лица, интонацию голоса, задавали вопросы о настроении (65,4%), опрашивали родителей (62,5%). На наличие следов самоповреждений обращают внимание 98,6% специалистов. Расспрашивают о происхождении этих повреждений 88,4%. Лишь 36,1% респондентов спрашивают пациентов о суицидальных мыслях, намерениях и действиях. Только 69,3% специалистов готовы направить своих пациентов к психологу, а 51,7% — к психиатру. **Заключение.** Несмотря на то, что большинство опрошенных врачей-педиатров замечают признаки суицидальной угрозы (сниженное настроение, следы самоповреждений), они избегают на приеме обсуждать тему суицида. Повышение компетентности врачей педиатрической службы должно быть направлено на дестигматизацию области психического здоровья, повышение уровня знаний и формирование практических навыков в работе с детьми с суицидальным поведением.

Ключевые слова: психиатрия, педиатрия, врач-педиатр, подростки, дети, суицид

Для цитирования: Басова А.Я., Бебчук М.А., Устинова Н.В., Намазова-Баранова Л.С., Эфендиева К.Е., Вишнева Е.А. Компетентность врачей-педиатров в вопросах профилактики, определения риска или выявления суицидального поведения у детей: одномоментное опросное исследование. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(3):234–241. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2430>

ОБОСНОВАНИЕ

Самоубийство (суицид) остается одной из самых болезненных общественных проблем, особенно в тех случаях, когда его совершают дети. В возрасте от 15 до 29 лет самоубийства становятся второй по значимости причиной смерти от внешних причин, уступая только гибели в автодорожных происшествиях [1, 2]. Масштабное исследование суицидов, проведенное под эгидой UNICEF в 2011 г., показало устойчивые законо-

мерности самоубийств в России, среди них особо неблагоприятная ситуация — в плане суицидального поведения подростков [3]. По данным зарубежных исследований, у 80% молодых людей, совершивших суицид, в анамнезе отмечалось самоповреждающее поведение без суицидальных намерений [4]. Количество подростковых суицидов может быть значительно больше, поскольку в государственной статистике не учитываются как суицид события, регистрируемые как несчастный случай или смерть от

неясных причин («случайное» падение с высоты, гибель под колесами поезда, передозировка наркотиков и др.). Систематический недоучет, то есть вклад так называемых латентных самоубийств, составляет от 15,8% у юношей до 27,6% у девушек (по данным 2009 г.) [3]. Пандемия COVID-19 актуализировала проблему суицида. В зарубежных источниках сообщается об увеличении количества суицидов среди детского населения в странах, столкнувшихся с новой коронавирусной инфекцией [5, 6].

Пациенты с суицидальным поведением (осознанным стремлением покончить с собой, проявляющимся в виде суицидальных мыслей, намерений, действий) могут встретиться врачам самых разных специальностей. По некоторым данным, суицидальные проявления удаётся обнаружить у 2–7% пациентов первичного звена здравоохранения, в том числе у детей [7]. Не у всех лиц с суицидальным поведением выявляются выраженные психические расстройства [4], и, как правило, к врачу-психиатру они обращаются в последнюю очередь, нередко уже после суицидальной попытки [3, 4]. По этой причине несомненна ведущая роль врачей первичного звена здравоохранения в профилактике, выявлении и маршрутизации пациентов из группы риска. Так, по данным зарубежных исследований, 45% [8] людей, совершивших самоубийство, за неделю до этого обращались за медицинской помощью, из них в 81% случаев — к врачам любых специальностей, кроме психиатров, и только 67% из них в результате получили медицинскую помощь [9, 10]. При этом молодые пациенты до совершения суицидальной попытки (за месяц) гораздо реже обращаются за помощью к врачам общей практики, а если обращаются, то реже рассказывают о своих депрессивных и/или

суицидальных переживаниях и значительно реже получают специализированную помощь, чем люди старшего возраста [11]. В этой связи не вызывает сомнений, что от настороженности любого врача в отношении случаев суицидального и самоповреждающего поведения зависит жизнь пациента [12], так как суицидальное поведение требует оказания экстренной психиатрической помощи [1].

Тем не менее, врачи первичного звена здравоохранения редко оценивают суицидальный риск у своих пациентов [13]. В качестве ключевых препятствий отмечают недостаточность времени на приеме [7], а также особенности культуральных, лингвистических, религиозных представлений пациента и его семьи [14], опасения врачей оскорбить пациента или его родственников вопросами о суицидальных намерениях и спровоцировать таким образом жалобы и обращения в вышестоящие инстанции [15]. Врачи отмечают неловкость при формулировке вопросов, обусловленную их собственной убежденностью в недопустимости, аморальности или греховности подобного поведения [14, 15]. Усугубляет ситуацию и то, что родители подростков крайне болезненно реагируют на любые намеки специалиста о психическом неблагополучии ребенка [16]. В одном исследовании было обнаружено, что врачи, пережившие собственный опыт депрессии, эффективнее в определении суицидального риска у пациентов, что, по-видимому, обусловлено более толерантным отношением к своим пациентам [7].

Трудности с определением суицидального риска могут быть также вызваны отсутствием навыков установления контакта с депрессивными пациентами и выявления суицидальных мыслей [17], особенно в случае с юными

Anna Y. Basova^{1, 2}, Marina A. Bebchuk¹, Natalia V. Ustinova^{1, 3}, Leyla S. Namazova-Baranova^{2, 3}, Kamilla E. Efendiyeva^{2, 3}, Elena A. Vishneva^{2, 3}

¹ G.E. Sukharevskaya Research and Practical Center of Mental Well-Being of Children and Adolescents, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Pediatrics and Child Health Research Institute in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ Institute of Integrative Family Therapy, Moscow, Russian Federation

Pediatricians' Competence in Prevention, Risk Determination or Detection of Suicidal Behavior in Children: Cross-Sectional Survey Study

Background. Child and adolescent suicides remain one of the most painful public issues. The COVID-19 pandemic has aggravated this topic as the number of suicides among children population has increased in this period. Research and practice guidelines identify the leading role of primary care physicians in the prevention, identification, and routing of patients with suicidal behavior. At the same time, there were no studies on pediatricians' competence in the field of suicides. **Objective. The aim of the study** is to study pediatricians' competence in prevention, risk determination or and detection of suicidal behavior. **Methods.** Cross-sectional study was conducted with the usage of original electronic questionnaire aimed on identifying the level of pediatricians' competence in evaluating suicidal behavior in children. Questionnaire included 18 questions. **Results.** We have received 208 electronic questionnaires. 97.1% of specialists have confirmed that they evaluate emotional status of their patients during admission. During admission: 86.1% of specialists have considered the characteristics of children appearance, facial expression, voice intonation, 65.4% — have asked questions about mood, 62.5% — have interviewed parents. 98.6% of specialists pay attention to the presence of self-inflicted injuries marks, 88.4% — ask about the origin of these injuries. Only 36.1% of respondents ask patients about suicidal thoughts, intentions, or actions. Only 69.3% of specialists are ready to refer their patients to psychologist, and 51.7% — to psychiatrist. **Conclusion.** Even though most surveyed pediatricians notice signs of suicidal intent (low mood, self-inflicted injuries), they avoid discussing the topic of suicide during admission. Increasing the competence of pediatricians should be aimed on destigmatisation in the field of mental health, increasing the knowledge level, and developing practical skills in working with children with suicidal behavior.

Keywords: psychiatrics, pediatrics, pediatrician, adolescents, children, suicide

For citation: Basova A.Y., Bebchuk M.A., Ustinova Natalia V., Namazova-Baranova Leyla S., Efendiyeva Kamilla E., Vishneva Elena A. Pediatricians' Competence in Prevention, Risk Determination or Detection of Suicidal Behavior in Children: Cross-Sectional Survey Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):234–241. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2430>

пациентами [16]. В большом опросе, проведенном зарубежными исследователями, врачи указывали на трудности определения факторов риска суицидального поведения и защитных факторов у подростков, невозможность разграничить «крик о помощи» с истинным суицидальным поведением, а болезненные психические нарушения, в том числе самоповреждающее поведение, — с пубертатным кризом и свойственными ему особенностями подростковой психики [16]. Большие сложности у врачей вызывала необходимость соблюдения конфиденциальности в случае больных с высоким суицидальным риском, особенно это касалось детей и подростков. Многие специалисты отмечали, что предпочитают не задавать вопросов о суицидальных намерениях, чтобы «не открыть ящик Пандоры» [16]. И, наконец, основное опасение заключается в том, что, задавая вопросы о нежелании жить и суицидальных намерениях, врач может вызвать ухудшение психического состояния своего пациента, спровоцировать усиление суицидальных мыслей, нанесение самоповреждений и даже совершение суицидальной попытки [18].

Не вызывает сомнения, что в России врач-педиатр сталкивается с подростками с признаками самоповреждений и с суицидальным поведением как в рамках профилактических осмотров, так и при обращении по поводу различных заболеваний. Несмотря на это, при анализе историй болезни 7065 подростков с суицидальным поведением, обращавшихся в ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» в период с 2011 по 2021 г., не было обнаружено ни одного случая направления за психиатрической помощью врачом-педиатром. При этом отсутствуют отечественные научные исследования осведомленности врачей-педиатров в данных вопросах. Таким образом, из первичной профилактики суицидального поведения выпадает одно из звеньев — первичная медико-санитарная служба в виде врачей-педиатров. Остаются неясными причины, препятствующие врачам-педиатрам выявлять и направлять за получением квалифицированной помощи детей с суицидальными проявлениями.

Цель исследования

Изучить компетентность врачей-педиатров в вопросах профилактики, определения риска и выявления суицидального поведения у детей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одномоментное опросное исследование.

Проведение опроса

Опросник

Компетентность врачей-педиатров в оценке эмоционального статуса, самоповреждающего и суицидального поведения у детей, а также основные проблемы, препятствующие эффективной профилактике суицидов, определялись с использованием оригинального опросника. Опросник полностью состоит из вопросов, разработанных авторами. Предварительная версия опросника включала 18 пунктов. 1-й вопрос был направлен на выявление стажа работы врача-педиатра. С помощью следующих вопросов изучалась информация о поведении педиатра во время приема: оценивается ли эмоциональное состояние ребенка, используются ли для оценки эмоционального состояния шкалы и специальные опросники, задаются ли определенные вопросы о настроении (и ребенку, и его опекунам), задаются ли вопросы о суицидальных мыс-

лях/намерениях (ребенку и опекунам), как оцениваются внешние проявления эмоционального неблагополучия, выявляются ли самоповреждения, какие сложности возникают при оценке эмоционального состояния и определении риска суицида. 17 вопросов были закрытого характера, но часть из них предполагала возможность оставить пояснительный комментарий к сделанному респондентом выбору. 1 вопрос являлся открытым, предполагал отражение видения респондентов, в чем состоят трудности профилактики и выявления суицидального поведения на педиатрическом приеме.

Условия проведения исследования

Исследование проводилось совместно ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» (далее — Центр им. Г.Е. Сухаревой) и Союзом педиатров России в 2020–2021 гг. Первый этап исследования (2020 г.) — разработка опросника, отвечающего целям исследования. Предварительная версия опросника была протестирована с участием 10 педиатров — членов Союза педиатров России, первыми откликнувшихся на призыв к тестированию. В процессе очного обсуждения с участниками пилотного опроса выверялись формулировки вопросов с учетом профессиональной лексики педиатров. В частности, некоторые специальные термины, понятные психиатрам, были заменены на общеизвестные или были добавлены пояснения. В итоговую версию опросника были включены все 18 пунктов. Валидация опросника с потенциальными респондентами не проводилась.

Выборка исследования

В исследование включали врачей-педиатров — членов Союза педиатров России. Список потенциальных участников опроса формировали случайным образом с использованием онлайн-генератора случайной выборки из числа членов Союза с известным адресом электронной почты. Критерии невключения в опрос отсутствовали.

Проведение опроса

В сентябре 2021 г. потенциальным участникам высылалось письмо с приглашением принять участие в опросе (см. Приложение 1), содержавшее ссылку на опросник, размещенный на платформе Google Workspace (см. Приложение 2). Анкетирование проводилось онлайн. Участников предупреждали, что срок заполнения опросника — не позднее 01 декабря 2021 г. Процесс рассылки приглашений был однократным. Участники имели возможность вернуться к заполнению опросника и продолжить отвечать с последнего незаполненного вопроса или внести изменения в отмеченные ранее пункты. После того как респонденты выбирали опцию «отправить», внесение изменений становилось невозможным. Платформа не позволяла отправить опросник с незаполненными ответами на вопросы.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет необходимого размера выборки не проводился.

Статистические методы

Анализ данных выполнен с помощью статистического онлайн-калькулятора (<https://www.socscistatistics.com/>). При исследовании представленных выборок использовался метод χ^2 (3×3 ; $p < 0,05$).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено решением локального Этического комитета Центра им. Г.Е. Сухаревой (№ протокола 2/21, 21.04.2021). В ходе опроса персональная информация (ФИО, пол, возраст) и контактные данные (электронный адрес) в привязке к результатам опроса не регистрировались.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Письма-приглашения со ссылкой на опросник были направлены 700 врачам-педиатрам. В ответ было получено 208 заполненных электронных анкет.

Характеристики выборки (групп) исследования

123 респондента (59,1%) указали стаж работы более 20 лет, 45 (21,6%) — от 11 до 20 лет, 40 человек (19,2%) — 10 лет и менее.

Основные результаты исследования

202 (97,1%) специалиста утверждали, что оценивают эмоциональный статус своих пациентов во время приема. При этом лишь небольшое количество врачей — 16 (7,7%) — используют тесты и опросники. Подавляющее большинство — 179 (86,1%) — учитывают внешний вид, выражение лица, интонации голоса ребенка, задают вопросы о настроении во время осмотра (136; 65,4%), спрашивают родителей (125; 62,5%). Большинство — 156 (75%) — специалистов уточняют у пациента или его родственников, принимают ли они какие-либо психотропные препараты, что особенно важно с учетом возможного лекарственного взаимодействия, развития нежелательных реакций, в том числе таких потенциально крайне опасных осложнений, как серотониновый синдром.

На наличие следов самоповреждений на коже пациента обращают внимание практически все специалисты — 205 (98,6%). Однако далеко не все они спрашивают подростка о происхождении этих повреждений — 184 (88,4%), и еще меньшее количество сообщает об увиденном законным представителям (родителям или опекунам) — 171 (82,2%). Кроме того, повреждения на теле ребенка могут быть вызваны жестоким или ненадлежащим обращением, о чем медицинские организации обязаны информировать органы внутренних дел [19], так что выяснение причины выявленных при осмотре явлений необходимо. Известно, что несуицидальное самоповреждающее поведение, не неся прямой угрозы жизни подростка, значительно увеличивает риск совершения суицидальной попытки [20]. Сочетание же свежих следов самоповреждений и сниженного настроения указывает на наличие суицидального риска и должно насторожить любого специалиста.

Тем не менее, лишь 36,1% (75 человек) респондентов спрашивают своих пациентов о суицидальных мыслях, намерениях и действиях. При этом лишь 53,3% из этих специалистов задают прямые вопросы: «Были ли у тебя мысли о смерти? Есть ли у тебя желание закончить свою

жизнь? Были ли у тебя попытки причинить себе вред? Когда у тебя возникают такие мысли/попытки?» В целом они составляют 19,2% (40) от всех опрошенных.

С учетом стажа работы специалисты, оценивавшие суицидальные риски у своих больных, распределились следующим образом (табл. 1).

При исследовании представленных выборок методом χ^2 (3×3 , $p < 0,05$) статистически значимых различий выявлено не было. Однако обращает внимание, что врачи со стажем работы 11–20 лет чаще, чем в других группах, обеспокоены суицидальным поведением своих больных и склонны задавать прямые вопросы пациентам.

Каким же образом врачи-педиатры оценивают суицидальное поведение своих пациентов? 12,9% врачей, участвовавших в исследовании, используют общеизвестные тесты и опросники, помогающие оценить тревогу и депрессию (шкалу депрессии Бека; HADS).

56% врачей-педиатров, заметив снижение настроения и следы самоповреждений на теле ребенка, расспрашивают родителей: «Обычно родители сами рассказывают о таких мыслях у детей, об их поведении»; «Родителей спрашиваю прямо»; «Если есть подозрения — возможно задать вопрос родственникам, когда ребенок выйдет из кабинета». Следует принять во внимание, что в описываемой ситуации свидетельство родителей не может использоваться в качестве единственного или основного источника информации о суицидальном поведении подростка. Нередко родители до дня самоубийства не подозревают о суицидальных намерениях ребенка. Так, в одном из национальных исследований была показана низкая корреляция между сообщениями о суицидальных мыслях у детей и сообщениями их родителей, в случае же суицидальных действий она и вовсе отсутствовала [21]. Установлено, что в приватной беседе с врачом подростки в три раза чаще сообщают о своих суицидальных попытках, чем их родители [21]. Безусловно, информация, полученная от родителей, необходима, она существенно дополняет те сведения, которые сообщает ребенок, помогает установить доверительный контакт и оценить влияние микросоциального окружения. Но отрицание родителями суицидального поведения ребенка не свидетельствует о его отсутствии.

Итак, лишь 36,1% врачей-педиатров спрашивают подростка о суицидальных мыслях, намерениях и действиях, и только 19,2% делают это прямо. При этом подавляющее большинство врачей замечают и эмоциональное неблагополучие ребенка, и следы самоповреждений.

63,9% (133) опрошенных врачей-педиатров не затрагивают тему суицидального поведения. Свои опасения они объяснили следующим образом (табл. 2).

Прямые вопросы могут спровоцировать суицид — опасаются 89 (42,8%) врачей («Напрямую задать такой вопрос может быть опасно»; «Не хочу напоминать о возможности суицида»; «Боюсь навредить, а не помочь своими советами и расспросами»; «Чтобы такие мысли не появились. Зачем напоминать, что такое бывает, чтобы появились такие мысли? Психика очень ранима, дети

Таблица 1. Распределение специалистов, оценивавших суицидальный риск, по стажу работы

Table 1. Distribution of specialists evaluating suicidal risk according to years of service

Врачи-педиатры, чел. (%)	Стаж работы		
	≤ 10 лет	11–20 лет	> 20 лет
Общее количество	40 (100)	45 (100)	123 (100)
Насторожены относительно суицидального поведения	10 (25)	22 (48,9)	43 (35)
Задают прямые вопросы о суицидальном поведении	4 (10)	10 (22,2)	16 (13)

Таблица 2. Основные причины, по которым врачи-педиатры не задают вопросов о суицидальном поведении**Table 2.** Major causes why pediatricians do not ask questions about suicidal behavior

Врачи-педиатры, чел. (%)		Стаж работы			Всего
		≤ 10 лет	11–20 лет	> 20 лет	
Общее количество		40 (100)	45 (100)	123 (100)	208 (100)
Уточняют наличие суицидального поведения у пациентов		10 (25)	22 (48,9)	43 (35)	75 (36,1)
Не спрашивают о суицидальном поведении		30 (75)	23 (51,1)	80 (65)	133 (63,9)
Не спрашивают о суицидальном поведении	Прямые вопросы могут спровоцировать суицид	17 (42,5)	18 (40)	54 (43,9)	89 (42,8)
	Недостаточно навыка или умения задавать такие вопросы, трудности установления контакта с подростками	6 (15)	9 (20)	14 (11,4)	29 (13,9)
	Недостаточно времени на приеме	6 (15)	3 (6,7)	19 (15,4)	28 (13,5)
	Подобная тема может вызвать недовольство, агрессию и жалобы пациента и/или родственников	3 (7,5)	3 (6,7)	11 (8,9)	17 (8,2)
	Не входит в компетенцию	–	–	14 (11,4)	14 (6,7)
	Этические проблемы	8 (20)	–	–	8 (3,8)

очень внушаемы, особенно общаясь с врачом. Нельзя говорить напрямую»). Статистически значимых различий между группами с разным стажем работы выявлено не было.

2. Недостаточно навыка или умения задавать такие вопросы, трудности установления контакта с подростками: «Не нахожу правильных слов»; «Не могу сформулировать вопрос профессионально»; «Нет понимания, как правильно общаться с такими пациентами, боюсь усугубить ситуацию». Эту причину указали 29 (13,9%) врачей. Обращает на себя внимание, что недостаток навыка был выражен у специалистов с различным стажем работы с тенденцией к преобладанию у врачей со стажем 11–20 лет.

3. Недостаточно времени на приеме: «Не хватает времени для тактичного, спокойного разговора»; «Я спрашиваю о многом другом, на это не хватает времени». 28 (13,5%) специалистов считают это основной причиной. На данное обстоятельство ссылаются преимущественно врачи, проработавшие менее 10 или более 20 лет.

4. Подобная тема может вызвать недовольство, агрессию и жалобы пациента и/или родственников: «Страх негативной реакции или агрессии со стороны пациентов и родственников»; «Опасаясь жалоб»; «Ожидание неадекватной реакции, недопонимания со стороны родителей и пациента». Опасения негативной реакции со стороны пациента и/или его родственников высказали 8,2% врачей.

5. Не входит в компетенцию: «Не относится напрямую к моей деятельности»; «Не в моей компетенции». 14 (6,7%) врачей-педиатров считают, что оценка эмоционального статуса и суицидального риска не входит в их компетенцию. Интересно, что все специалисты, ответившие подобным образом, работают в профессии более 20 лет. Отметим, что в рамках задач настоящего исследования не было возможности параллельно определить степень эмоционального выгорания врачей-педиатров в зависимости от стажа.

6. Этические проблемы: «Неэтично»; «Не лезу в личную жизнь своих пациентов» — 8 (3,8%) врачей рассматривают подобные вопросы как нарушающие приватность и неэтичные. Все они имели стаж работы менее 5 лет.

Лишь 144 (69,3%) специалиста готовы направить своих пациентов к психологу, а 107 (51,7%) — к психиатру.

В качестве основания для выбора дальнейшего маршрута большинство респондентов указывают свою оценку ситуации и реакцию родителей («Мое видение проблемы у данного пациента, адекватность пациента и родителей»; «Думаю, направление к психиатру вызовет отторжение у родственников»), наличие информации о бесплатных специалистах, личные контакты с соответствующими специалистами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Подавляющее большинство опрошенных врачей-педиатров замечают внешние признаки суицидальной угрозы (сниженное настроение, следы самоповреждающего поведения), но избегают на приеме темы суицида. В качестве основных причин этого выявляются стигматизация сферы душевного здоровья и мифологизированные представления о проблеме, недостаток знаний и навыков для установления контакта с больным и его законными представителями, организационные препятствия, в частности недостаточное время приема, опасения жалоб со стороны родственников пациента, формальное отношение к своей деятельности, этические проблемы.

Ограничения исследования

В исследовании приняли участие только те педиатры, которые проявили интерес к опросу и заявленной теме суицидального поведения детей и подростков. Можно предположить, что мы не получили ответов от наименее вовлеченных в проблематику суицидов и потому проигнорировавших запрос на участие в исследовании педиатров. Таким образом, можно говорить об ограничении выборки, которое могло повлиять на результаты, и о том, что реальный уровень компетентности и навыков врачей-педиатров в области суицидального поведения детей и подростков может быть еще ниже.

Интерпретация результатов исследования

Предполагалось, что данное исследование окажется в большей степени интересно молодым врачам с небольшим практическим опытом и высоким уровнем тревоги. Однако результаты оказались совершенно противоположными: большинство респондентов имели стаж работы более 20 лет. Столь значительное количество врачей с большим стажем могло бы свидетельствовать о преоб-

ладании данной возрастной группы среди членов Союза педиатров, но более вероятно, что оно обусловлено накопившимся опытом работы с самыми разными, в том числе суицидальными, пациентами и значительно большим пониманием рисков своей работы и последствий неправильных действий врача.

Как показало исследование, знания и навыки врачей-педиатров могут быть недостаточными для осуществления эффективной профилактической работы в отношении суицидального поведения детей и подростков. Даже выявление педиатрами на осмотре признаков суицидальной угрозы (самоповреждения, сниженное настроение и др.) не позволяет проводить необходимые мероприятия — как из-за стигматизации сферы психического здоровья, так и из-за отсутствия необходимого обучения для понимания проблемы и возможности оказать своевременную помощь. Так, более 40% опрошенных не затрагивают тему суицида из-за опасения, что это может спровоцировать суицид. Основаниями для него служат случаи так называемых подражательных самоубийств, «эффект Вертера», а также всплеск самоубийств после появления в сети Интернет публикаций о суицидах знаменитостей. Однако результаты ряда научных исследований свидетельствуют, что использование деликатных, но прямых вопросов о суицидальных намерениях не только не ухудшает, но, напротив, улучшает состояние пациента. В частности, в 2005 г. в США было проведено рандомизированное контролируемое исследование по оценке ятрогенных рисков суицидальных опросов среди молодежи [21]. В исследовании участвовали более 2000 человек. Было установлено, что использование вопросов о суицидальных проявлениях не только не ухудшало общего состояния, настроения и не усиливало суицидальных проявлений, но, напротив, улучшало состояние тех молодых людей, у которых при проведении исследования были выявлены суицидальные проявления. Таким образом, исследование показало безопасность проведения скрининговых опросов на предмет выявления суицидальных проявлений у молодежи [22]. Похожее исследование было проведено в 2011 г. в Великобритании на 443 пациентах, страдающих депрессией [23]. В результате было подтверждено, что вопросы о наличии суицидальных идей, задаваемые врачом общей практики, не приводят к усилению депрессии, а также к появлению или усугублению суицидальных переживаний [23]. Это подтверждается данными исследования 2014 г., в котором прямые вопросы, направленные на оценку суицидального риска и самоповреждений, не ведут к усилению суицидальных идей и самоповреждающих действий [24].

Лишь половина опрошенных нами педиатров готова направить пациента с риском суицидального поведения к психиатру — в первую очередь из-за опасений негативной реакции со стороны родственников, что свидетельствует о сохраняющейся стигматизации психиатрии [15].

Важно отметить, что действующий федеральный государственный образовательный стандарт подготовки врачей-педиатров [25, 26] предусматривает соответствующие компетенции у выпускников и практикующих специалистов. Так, в перечне универсальных компетенций выпускников обозначена способность применять современные коммуникативные технологии, к трудовым действиям врача-педиатра отнесена «оценка клинической картины болезней и состояний, требующих оказания экстренной помощи детям», а к трудовым умениям — «устанавливать контакт с ребенком, родителями (законными представителями)» и «обосновывать необходимость направления детей на консультацию

к врачам-специалистам». Однако выбор программ повышения квалификации, в том числе в рамках периодической аккредитации, во многом определяется не только представлениями и осознаваемыми потребностями конкретного врача-педиатра, но и профессиональным мировоззрением организаторов здравоохранения, т.е. руководителей медицинских организаций, оказывающих помощь детскому населению.

Вероятно, одним из существенных барьеров в формировании практических навыков эффективной коммуникации с подростком, имеющим риск суицидального поведения, является стигматизация детской психиатрии. Профессиональные установки врачей-педиатров на отдельное существование соматического и психического здоровья у детей блокируют интерес к смежной области деятельности и получение современной информации. Сохранение искаженного представления о границах компетенций, мифов о детской психиатрии и службе детского психического здоровья ставят под угрозу своевременность и доступность специализированной помощи детям с суицидальным поведением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичная профилактика суицидального поведения невозможна без вовлечения врачей-педиатров. Однако, как показало исследование, этому препятствуют недостаточная компетентность врачей в сфере коммуникаций с пациентом и его семьей, низкий уровень профессиональных представлений о проблеме суицида в разрезе клинических проявлений, выявления и маршрутизации. Повышение компетентности врачей педиатрической службы должно быть направлено на демифологизацию области психического здоровья, повышение уровня знаний и формирование практических навыков в работе с детьми, имеющими психические расстройства и расстройства поведения, в частности для выявления и оценки рисков суицидального поведения. Маршрутизация пациентов с суицидальным поведением, которую определяет врач-педиатр на приеме, также во многом зависит от уровня информированности, степени лояльности детской психиатрии и понимания им роли семьи в соблюдении дальнейших рекомендаций. Построение эффективной коммуникации с семьей больного ребенка требует развития отдельных знаний и навыков. Требование быть способным и иметь профессиональную готовность к установлению контакта с семьей пациента, к формированию так называемого семейно-ориентированного подхода в педиатрии обуславливает необходимость включения соответствующих разделов в базовую подготовку врачей-педиатров.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.Я. Басова

<https://orcid.org/0000-0002-5001-8554>

М.А. Бебчук

<https://orcid.org/0000-0001-7976-0800>

Н.В. Устинова

<https://orcid.org/0000-0002-3167-082X>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Е.А. Вишнева

<https://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

К.Е. Эфендиева

<https://orcid.org/0000-0003-0317-2425>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206498>. Accessed on March 5, 2021.
2. WHO. Suicide. In: *World Health Organisation*. 17 June 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Accessed on July 04, 2022.
3. Hawton K, Houston K, Shepperd R. Suicide in young people. Study of 174 cases, aged under 25 years, based on coroners' and medical records. *Br J Psychiatry*. 1999;175:271–276. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.175.3.271>
4. Иванова А.Е., Сабгайда Т.П., Семенова В.Г. и др. Смертность российских подростков от самоубийств. — ЮНИСЕФ; 2011. — 133 с. [Ivanova AE, Sabgaida TP, Semenova VG, et al. *Smertnost' rossiiskikh podrostkov ot samoubiistv*. UNISEF; 2011. 133 p. (In Russ).]
5. Thomas R. Massive concern' over rise in suicidal children during pandemic, major NHS care provider warns. In: *Independent*. February 09, 2022. Available online: <https://www.independent.co.uk/news/health/suicidal-children-nhs-care-covid-b2011075.html>. Accessed on April 22, 2022.
6. Luciano L. Schools face rise in suicides during pandemic: "So many kids are hurting". In: *CBS News*. April 07, 2022. Available online: <https://www.cbsnews.com/news/student-suicides-covid-pandemic-mental-health/>. Accessed on April 22, 2022.
7. Feldman MD, Franks P, Duberstein PR, et al. Let's not talk about it: suicide inquiry in primary care. *Ann Fam Med*. 2007;5(5):412–418. doi: <https://doi.org/10.1370/afm.719>
8. National Confidential Inquiry into Suicide and Homicide (NCISH) Annual Report 2015. In: *Healthcare Quality Improvement Partnership*. July 22, 2015. Available online: <https://www.hqip.org.uk/resource/national-confidential-inquiry-into-suicide-and-homicide-ncish-annual-report-2015/>. Accessed on March 02, 2020.
9. Calman N, Little V. *New York health center taps into EHRs' role in lifesaving*. Available online: <https://www.integration.samhsa.gov/about-us/esolutions-newsletter/suicide-prevention-in-primary-care>. Accessed on February 07, 2020.
10. Reed J. *Primary Care: A Crucial Setting for Suicide Prevention*. Available online: <https://www.integration.samhsa.gov/about-us/esolutions-newsletter/suicide-prevention-in-primary-care>. Accessed on February 07, 2020.
11. Younes N, Chee CC, Turbelin C, et al. Particular difficulties faced by GPs with young adults who will attempt suicide: a cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2013;14:68. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2296-14-68>
12. Басова А.Я., Северина Ю.В., Залманова С.Л. Суицидальное поведение в практике врача-интерниста. Экстренная и неотложная помощь. Неврология. Психиатрия. Отдельные реанимационные состояния: учебник. — М.; 2021. — С. 134–154. [Basova AY, Severina YuV, Zalmanova SL. *Suitsidal'noe povedenie v praktike vracha-internista. Ekstrennaya i neotlozhnaya pomoshch'. Nevrologiya. Psikhatriya. Otdel'nye reanimatsionnye sostoyaniya*: Textbook. Moscow; 2021. pp. 134–154. (In Russ).]
13. Bryan CJ, Corso KA, Rudd MD, Cordero LC. Improving identification of suicidal patients in primary care through routine screening. *Prim Care Community Psychiatr*. 2008;13(4):143–147. doi: <https://doi.org/10.1080/17468840802168268>
14. Ritter K, Chaudhry HR, Idemudia E, et al. Suicide motives and culture: degree of modernization, response behaviour and acceptance. *Prim Care Community Psychiatr*. 2008;69–76.
15. WHO. *Preventing suicide: a global imperative*. Geneva: World Health Organization; 2014. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564779>. Accessed on March 05, 2021.
16. Michail M, Tait L. Exploring general practitioners' views and experiences on suicide risk assessment and management of young people in primary care: a qualitative study in the UK. *BMJ Open*. 2016;6(1):e009654. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009654>
17. Saini P, Windfuhr K, Pearson A, et al. Suicide prevention in primary care: General practitioners' views on service availability. *BMC Res Notes*. 2010;3:246. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-3-246>
18. Bajaj P, Borreani E, Ghosh P, et al. Screening for suicidal thoughts in primary care: the views of patients and general practitioners. *Ment Health Fam Med*. 2008;5(4):229–235.
19. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 июня 2021 г. № 664н «Об утверждении Порядка информирования медицинскими организациями органов внутренних дел в случаях, установленных пунктом 5 части 4 статьи 13 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 24, 2021 No. 664n "Ob utverzhdenii Poryadka informirovaniya meditsinskimi organizatsiyami organov vnutrennikh del v sluchayakh, ustanovlennykh punktom 5 chasti 4 stat'i 13 Federal'nogo zakona "Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" (In Russ).] Доступно по: <http://ivo.garant.ru/#/document/402637218/paragraph/1:0>. Ссылка активна на 05.07.2022.
20. Becker M, Correll CU. Suicidality in Childhood and Adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(15):261–267. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0261>
21. Zalsman G, Shoval G, Mansbach-Kleinfeld I, et al. Maternal versus adolescent reports of suicidal behaviors: a nationwide survey in Israel. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(12):1349–1359. doi: <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0862-1>
22. Gould MS, Marrocco FA, Kleinman M, et al. Evaluating Iatrogenic Risk of Youth Suicide Screening Programs: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;293(13):1635–1643. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1635>
23. Crawford M, Thana L, Methuen C, et al. Impact of screening for risk of suicide: Randomised controlled trial. *Br J Psychiatr*. 2011;198(5):379–384. doi: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.083592>
24. Eynan R, Bergmans Y, Antony J, et al. The effects of suicide ideation assessments on urges to self-harm and suicide. *Crisis*. 2014;35(2):123–131. doi: <https://doi.org/10.1027/0227-5910/a000233>
25. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации от 12 августа 2020 г. № 965 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования — специалитет по специальности 31.05.02 Педиатрия». [Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation dated August 12, 2020 № 965 "Ob utverzhdenii federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego obrazovaniya — spetsialitet po spetsial'nosti 31.05.02 Pediatriya". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/74561322/>. Ссылка активна на 07.07.2022.
26. Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 марта 2017 г. № 306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый». [Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated March 27, 2017 № 306n "Ob utverzhdenii professional'nogo standarta "Vrach-pediatr uchastkovy". (In Russ).] Доступно по: <https://base.garant.ru/71658254/>. Ссылка активна на 07.07.2022.

Приложение 1

Тема письма: Письмо-приглашение к участию в опросе с разъяснениями целей и задач для целевой аудитории.

«Предотвращение суицидов, в особенности у подрастающего поколения, остается одной из актуальнейших проблем нашего общества. С помощью этого опросника мы постараемся узнать, готовы ли детские врачи говорить о суицидальных мыслях и намерениях с детьми и подростками, знают ли они, как это делать, и делают ли в рамках своих приемов. Полученные в ходе анкетирования данные будут полностью обезличены (деперсонализированы), риск публичной огласки исключен. Результаты будут суммированы с данными других респондентов, полученными в исследовании, проанализированы и, возможно, опубликованы в научной медицинской литературе в обобщенном виде».

Приложение 2

ОПРОСНИК

1. Ваш стаж работы врачом?

☐ Менее 1 года	☐ 1–3 года	☐ 4–5 лет	☐ 6–10 лет	☐ 11–20 лет	☐ Более 20 лет
---------------------------------------	-----------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------
2. Оцениваете ли Вы эмоциональный статус своих пациентов?

☐ Да	☐ Нет	☐ Не могу ответить
-----------------------------	------------------------------	---
3. Если да, то как Вы это делаете?

☐ Оцениваю внешний вид, голос и т.п.	☐ Задаю вопросы о настроении во время осмотра
☐ Использую тесты/опросники	☐ Спрашиваю родителей и других родственников ребенка
☐ Другое	
4. Применяете ли Вы антидепрессанты в своей практике?

☐ Да	☐ Нет	☐ Затрудняюсь ответить
-----------------------------	------------------------------	---
5. Уточняете ли Вы у пациентов или их родственников, принимают ли Ваши больные какие-либо психотропные препараты, в том числе антидепрессанты?

☐ Да	☐ Нет	☐ Затрудняюсь ответить
-----------------------------	------------------------------	---
6. Обращаете ли Вы внимание на наличие следов самоповреждений на теле пациента?

☐ Да	☐ Нет
-----------------------------	------------------------------
7. Если да, расспрашиваете ли Вы пациента о замеченных следах самоповреждений?

☐ Да	☐ Нет	☐ Затрудняюсь ответить
-----------------------------	------------------------------	---
8. Сообщаете ли Вы родственникам пациента о наличии следов самоповреждений на теле ребенка?

☐ Да	☐ Нет	☐ Затрудняюсь ответить
-----------------------------	------------------------------	---
9. Спрашиваете ли Вы своих пациентов о суицидальных мыслях/планах/поведении?

☐ Да	☐ Нет	☐ Затрудняюсь ответить
-----------------------------	------------------------------	---
10. Если да, то как Вы это делаете?

☐ Задаю прямые вопросы	☐ Использую тесты/опросники
☐ Расспрашиваю родителей	☐ Другое
11. Если нет, то почему?
 Ответ _____
12. Если да, то какие вопросы Вы задаете?
 Ответ _____
13. Если да, то какие тесты/опросники Вы используете?
 Ответ _____
14. Как Вы считаете, могут ли такие вопросы спровоцировать суицид?

☐ Да	☐ Нет	☐ Затрудняюсь ответить
-----------------------------	------------------------------	---
15. Сообщаете ли Вы родственникам ребенка о его депрессивных переживаниях, самоповреждающем поведении, суицидальных проявлениях?

☐ Да	☐ Нет	☐ Затрудняюсь ответить
-----------------------------	------------------------------	---
16. Какие факторы определяют, сообщите ли Вы родственникам о самоповреждающем поведении или суицидальных намерениях подростка?
 Ответ _____
17. Направляете ли Вы своих пациентов на консультацию к психиатру/психологу/психотерапевту?

☐ Да, к психологу	☐ Да, к психотерапевту	☐ Да, к психиатру	☐ Нет
--	---	--	------------------------------
18. Какие факторы влияют на Ваш выбор специалиста?
 Ответ _____

О.В. Кочетова¹, З.А. Шангареева², Т.В. Викторова², Г.Ф. Корытина¹, В.В. Викторов²¹ Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, Уфа, Российская Федерация² Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация

Ассоциация вариантов генов *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647 и *NPY* rs16147 с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование «случай-контроль»

Контактная информация:

Шангареева Зилия Асгатовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет

Адрес: 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, 3, тел.: +7 (3472) 35-60-88, e-mail: shangareeva2001@mail.ru

Статья поступила: 08.01.2022, принята к печати: 15.06.2022

Обоснование. Детское ожирение является актуальной глобальной проблемой здравоохранения. Ассоциация вариативных участков генов лептина и его рецептора, грелина и нейропептида Y с риском развития ожирения у детей однозначно не подтверждена. Механизмы реализации этой связи посредством влияния генов на поведение детей остаются неизученными. **Цель исследования** — изучить ассоциацию вариантов генов лептина, рецептора лептина, грелина и нейропептида Y с ожирением у подростков и их пищевым поведением. **Методы.** В исследование включали детей в возрасте от 10 до 18 лет с экзогенно-конституциональным ожирением и нормальной массой тела. Определяли варианты генов лептина *LEP* rs2167270, лептинового рецептора *LEPR* rs1137100, грелина *GHRL* rs696217 и rs27647, нейропептида Y *NPY* rs16147. Пищевое поведение подростков оценивали с помощью психометрических опросников *DEBQ* (Dutch Eating Behavior Questionnaire) и *TFEQ* (the Three Factor Eating Questionnaire). **Результаты.** Анализ распределения вариантов генов у 150 детей с ожирением и 150 с нормальной массой тела выявил ассоциацию с ожирением варианта rs1137100 гена *LEPR* ($p = 0,001$). Варианты rs2167270 гена *LEP* ($p = 0,015$), rs696217 гена *GHRL* ($p = 0,040$) и rs16147 гена *NPY* ($p = 0,020$) ассоциировали с пищевым поведением подростков, предрасполагающим к развитию ожирения. **Заключение.** Вариант гена рецептора лептина rs1137100 ассоциирован с ожирением у подростков, а варианты rs2167270 гена лептина, rs696217 гена грелина и rs16147 гена нейропептида Y — с особенностями их пищевого поведения.

Ключевые слова: дети, ожирение, пищевое поведение, *DEBQ*, *TFEQ*, патологический аллель, лептин, рецептор лептина, грелин, нейропептид Y

Для цитирования: Кочетова О.В., Шангареева З.А., Викторова Т.В., Корытина Г.Ф., Викторов В.В. Ассоциация вариантов генов *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647 и *NPY* rs16147 с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование «случай-контроль». *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(3):242–252. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2428>

ОБОСНОВАНИЕ

Детское и подростковое ожирение остается глобальной проблемой здравоохранения. За последние десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей заметно увеличилась по всему миру [1–3], в России среди детей в возрасте 6–11 лет она возросла до 13% [4]. Одно из следствий ожирения у детей — сохранение этого состояния в зрелом возрасте [5, 6]. Кроме того, ожирение в детском возрасте может привести к кластеризации компонентов метаболического синдрома: абдоминального ожирения, дислипидемии, инсулинорезистентности, сахарного диабета 2-го типа (СД2), гипертонии [7–9].

Моногенные формы ожирения связаны с изменениями в структуре генов лептина, рецептора лептина, рецептора 4R-меланокортина [10], причем описаны слу-

чай тяжелого морбидного ожирения у детей, связанные с патологическими вариантами генов лептина или рецептора лептина, поддающиеся лечению с использованием лептина [11, 12]. Однако на долю моногенных форм приходится менее 5% всех случаев болезни [13]. В большинстве случаев ожирение имеет полигенную природу. В общей сложности описано более 250 локусов, ассоциированных с избыточной массой тела у взрослых [14] и детей [15] посредством механизмов контроля массы тела и аппетита [16]. В их числе гены нейрогормональных факторов лептина и его рецептора, нейропептида Y, грелина, участвующих в гипоталамическом пути регуляции энергетического обмена [17–19].

Механизм регулирования чувства голода и насыщения при стимуляции пищей недостаточно изучен. На сегодняшний день известно, что грелин отвечает

за аппетит и стимулирует потребление пищи [20, 21] и его уровень повышается в ответ на психологический стресс [22]. При этом лептин сдерживает секрецию грелина в желудке и блокирует его центральные орексигенные эффекты [22, 23]. К ожирению может приводить малая продолжительность сна через повышение аппетита за счет увеличения выработки грелина в желудке и нейропептида Y в гипоталамусе и снижения продукции лептина [20, 24, 25]. Можно предположить, что полиморфизм указанных генов в сочетании с особенностями поведения (сниженная физическая активность, несбалансированное питание) повышает риск нарушения регуляции пищевого поведения и, следовательно, увеличения массы тела [26] и развития экзогенно-конституционального ожирения у детей [6].

Исследования ассоциации полиморфных вариантов генов лептина и лептинового рецептора с риском развития ожирения в основном проводились с участием взрослых, и их результаты противоречивы [27]. В России ассоциацию вариантов гена рецептора лептина с развитием детского ожирения у девочек изучали К.Д. Иевлева и соавт.; ассоциация выявлена с уровнем тиреоидных гормонов, но не с ожирением [28]. В работе Э.А. Бондаревой и соавт. ассоциация варианта гена *GHRL* с ожирением у подростков также не выявлена [29]. Оба исследования проводились на небольших выборках и основывались на анализе одного генетического варианта. Результаты исследований ассоциации полиморфных вариантов гена *NPY* с увеличением массы тела или ожирением также неоднозначны: в некоторых исследованиях такая связь была обнаружена [30, 31], в других — нет [32, 33], в том числе и в исследованиях с участием детей [34]. Связь полиморфных вариантов генов *LEP* и *LEPR* с пищевым поведением детей в одном исследовании (Чили) не была подтверждена [35]. Российских исследований ассоциации указанных выше генов с пищевым поведением детей ранее не проводили.

Цель исследования

Цель данного исследования — изучить ассоциацию вариантов генов лептина, рецептора лептина, грелина и нейропептида Y с ожирением у подростков и их пищевым поведением.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено исследование «случай-контроль».

Условия проведения исследования

Выборка детей основной и контрольной групп сформирована на базе педиатрических отделений № 1 и № 3 многопрофильного стационара «Городская детская клиническая больница № 17» (г. Уфа) в период с октября по декабрь 2019 г. Подбор пациентов осуществляли врачи-педиатры стационара. Все клинические данные, использованные в настоящем исследовании, были получены из медицинской документации (медицинская карта стационарного больного (форма № 003/у), история развития ребенка (форма 112/у)).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст от 10 до 18 лет;
- наличие (основная группа, «случаи») или отсутствие (группа сравнения, «контроли») ожирения;
- письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании, подписанное законным представителем ребенка в возрасте до 15 лет и самим пациентом в возрасте старше 15 лет.

Критерии не включения:

- родство (родные братья и сестры) между потенциальными участниками исследования;
- наличие наследственного заболевания;
- недостаточность питания для группы «контроли».

Olga V. Kochetova¹, Ziliya A. Shangareeva², Tatyana V. Viktorova², Gulnaz F. Korytina¹, Vitaliy V. Viktorov²

¹ Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

Correlations of Gene Variants *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647, and *NPY* rs16147 with Obesity and Adolescent Eating Behavior: Case-Control Study

Background. Childhood obesity is topical global healthcare issue. The correlations between variable regions of genes encoding leptin and its receptor, ghrelin and neuropeptide Y, and the risk of obesity development in children have not been confirmed completely. Mechanisms for implementing such correlation via the influence of genes on children's behavior remain unexplored. **Objective.** The aim of the study is to examine the correlation between leptin, leptin receptor, ghrelin and neuropeptide Y gene variants and obesity in adolescents and their eating behavior. **Methods.** The study included children aged from 10 to 18 years with exogenous constitutive obesity and normal body weight. Variants in genes for leptin *LEP* rs2167270, leptin receptor *LEPR* rs1137100, ghrelin *GHRL* rs696217 and rs27647, neuropeptide Y *NPY* rs16147 were determined. Adolescents' eating behavior was evaluated via psychometric questionnaires DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) and TFEQ (the Three Factor Eating Questionnaire). **Results.** Gene variant distribution analysis in 150 obese and 150 normal weight children has revealed correlation with obesity for the variant rs1137100 of the *LEPR* gene ($p = 0.001$). Variants rs2167270 of the *LEP* gene ($p = 0.015$), rs696217 of the *GHRL* gene ($p = 0.040$), and rs16147 of the *NPY* gene ($p = 0.020$) were associated with adolescent eating behavior predisposing to obesity. **Conclusion.** The leptin receptor gene variant rs1137100 is associated with obesity in adolescents, and the variants rs2167270 of the leptin gene, rs696217 of the ghrelin gene, and rs16147 of the neuropeptide Y gene are associated with changes in eating behavior.

Keywords: children, obesity, eating behavior, DEBQ, TFEQ, pathological allele, leptin, leptin receptor, ghrelin, neuropeptide Y

For citation: Kochetova Olga V., Shangareeva Ziliya A., Viktorova Tatyana V., Korytina Gulnaz F., Viktorov Vitaliy V. Correlations of Gene Variants *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647, and *NPY* rs16147 with Obesity and Adolescent Eating Behavior: Case-Control Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(3):242–252. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2428>

Описание критериев соответствия

Оценка параметров физического развития подростков проводилась по индексу массы тела (ИМТ) с учетом пола и возраста с использованием справочных таблиц Всемирной организации здравоохранения [36, 37]. Ожирение для соответствующего возраста устанавливали при значениях z-критерия для ИМТ > 2,00 SDS (единицы стандартного отклонения от значений популяционной средней), нормальную массу тела — при значениях z-критерия от –1,00 до +1,00 SDS, недостаточность — < –1,00 [36].

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования

Сравнивали распределение вариантов генов (гено-типов и аллелей) лептина *LEP rs2167270*, лептинового рецептора *LEPR rs1137100*, грелина *GHRL rs696217* и *rs27647*, нейропептида Y *NPY rs16147* у подростков с ожирением и нормальной массой тела.

Генотипирование

Взятие венозной крови осуществляли в вакуумные пробирки объемом 9 мл с калиевой солью ЭДТА в концентрации 1,2–2 мг/мл крови (Чжецзян Гундун Медикл Текнолоджи Ко. Лтд, Китай). Образцы крови транспортировали в тот же день в лабораторию физиологической генетики Института биохимии и генетики (г. Уфа). Образцы хранились в холодильнике при температуре –4 °C в течение 1–2 сут. Далее проводили выделение ДНК методом фенольно-хлороформной экстракции. Количество выделенной ДНК не определяли. Анализ вариабельных участков генов выполнен посредством амплификации ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим рестрикционным анализом ампликонов в соответствии с рекомендациями производителя эндонуклеаз (СибЭнзим, Россия). Амплификацию ДНК проводили на амплификаторе «Терцик» (ДНК-Технология, Россия). Нуклеотидная последовательности праймеров (Синтол, Россия), условия проведения ПЦР и перечень эндонуклеаз взяты из работ [38–40] (табл. 1).

Результаты рестрикции оценивали при помощи вертикального электрофореза в 7–8% полиакриламидном геле (Диазм, Россия) при напряжении 200–300 В в течение 30 мин. Гель окрашивали раствором бромистого этидия 0,1 мкг/мл (PanReas Applichem, Испания) в течение 15 мин и фотографировали в проходящем ультрафиолетовом свете с использованием системы Quantum (Vilber Lourmat, Франция). Для определения размеров продук-

тов рестрикции использовали маркер молекулярной массы с шагом 100 пн (СибЭнзим, Россия).

Около 10% образцов были отобраны случайным образом для подтверждения результатов генотипирования, совпадение составило 100%.

Дополнительные показатели исследования

Сравнивали пищевое поведение у подростков с ожирением и с нормальной массой тела, а также его ассоциацию с генотипами генов лептина, рецептора лептина, грелина и нейропептида Y.

Оценка пищевого поведения

Особенности пищевого поведения подростков оценивали с использованием психометрических опросников DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire — Голландский опросник пищевого поведения) и TFEQ (the Three-Factor Eating Questionnaire — Трехфакторный опросник питания), разработанных и валидированных для европейских популяций [41, 42]. Опросники позволяют оценить частично связанные стороны пищевого поведения, такие как ограничительное (хаотичные эпизоды ограничения приема пищи, которые постоянно нарушаются ребенком), эмоциогенное (прием пищи на фоне эмоционального дискомфорта) и экстернальное пищевое поведение (прием пищи провоцируется внешними раздражителями, например внешним видом, рекламой) [42, 43].

Опросник DEBQ (перевод Ю.Л. Савчиковой [42]) включает 33 вопроса, каждый с пятью вариантами ответа: «никогда», «редко», «иногда», «часто» и «очень часто». Каждому ответу присваивается балл по возрастанию от 0 («никогда») до 5 («очень часто»), за исключением вопроса № 31, оценка ответов на который происходит в обратном порядке. Подшкалу ограничительного пищевого поведения представляют первые 10 вопросов, эмоциогенного — вопросы от 11-го до 23-го, экстернального — от 24-го до 33-го.

Опросник TFEQ состоит из 2 частей (перевод собственный; см. Приложение), включает 51 вопрос для оценки пищевого поведения по шкалам «Когнитивная сдержанность» (преднамеренное ограничение приема пищи, 21 вопрос), «Эмоциональное питание» (потеря контроля над потреблением пищи, 16 вопросов) и «Неконтролируемое питание» (борьба с негативными чувствами или еда в ответ на отрицательные эмоции, 14 вопросов) [44].

Дети заполняли опросники самостоятельно, в присутствии врача и/или родителя (при совместной госпитализации). При возникновении трудностей с пониманием

Таблица 1. Праймеры и рестрикционные эндонуклеазы для определения вариантов генов *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647*, *NPY rs16147*

Table 1. Primers and restriction endonucleases for gene variants *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647*, *NPY rs16147* determination

Варианты	Праймеры 5'–3'	Эндонуклеазы	Источник
<i>LEP rs2167270</i>	F: 5'-CCCGCGAGGTGCACACTG-3' R: 5'-AGGAGGAAGGAGCGCGCC-3'	MspA1I	[38]
<i>LEPR rs1137100</i>	F: 5'-TTTCCACTGTTGCTTTCCGGA-3' R: 5'-AAACTAAAGAAATTTACTGTTG-AAACAAATGGC-3'	HaeIII	[38]
<i>GHRL rs696217</i>	5'-GCTGGGCTCCTACCTGAGC-3' 5'-GGACCCTGTTCACTGCCAC-3'	Bse1I	[39]
<i>GHRL rs27647</i>	5'-CACAGCAACAAGCTGCACC-3' 5'-AAGTCCAGCCAGAGCATGCC-3'	Dra I	[39]
<i>NPY rs16147</i>	5'-TTCCTACTCCGGCACCCAGTGAG-3' 5'-GGGCTTTTATGGAGCTTCCTCGC-3'	AluI	[40]

вопросов допускалась помощь взрослых в их интерпретации. Если вопрос остался без ответа, то возвращались к его заполнению по просьбе врача. Продолжительность опроса не регламентировалась.

Статистические процедуры

Расчет размера выборки

Необходимый размер выборки определяли в программе QUANTO, версия 1.2.4 (University of Southern California, США) согласно [45] для следующих условий: мощность статистического критерия > 80% при распространенности заболевания 13% (согласно [4]), отношение шансов 2,0 и $\alpha < 0,05$. Частоты минорных аллелей генов определяли согласно данным <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP> для европеоидов (EUR, проект 1000 геномов): *rs2167270* (MAF A = 0,364), *rs1137100* (MAF G = 0,257), *rs696217* (MAF T = 0,081), *rs27647* (MAF C = 0,408), *rs16147* (MAF T = 0,493). В результате было установлено, что в исследование необходимо включить минимум по 113 участников в каждую группу.

Статистические методы

Оценку распределения частот аллелей и генотипов исследуемых генов, сцепление генотипов, а также соответствие распределения генотипов равновесию Харди – Вайнберга проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 в среде SNPStats (<https://www.snptest.net>). Различия групп, а также отклонение равновесия от ожидаемого считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Наличие сцепления генотипов гена *GHRL* анализировали путем расчета нормализованного коэффициента неравновесного сцепления Левонтина (D'); при значениях показателя $D' = 1$ и $p < 0,05$ принимали решение о (не)равновесном сцеплении генотипов.

Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й перцентили), сравнение групп по этим параметрам — с помощью теста Манна – Уитни (для двух групп) и Крускала – Уоллиса (для трех групп). Поправку на множественные сравнения при анализе связей вариантов генов-кандидатов с оценкой пищевого поведения подростков проводили с применением поправки Бонферрони. Связь генов-кандидатов с ожирением описывали величиной отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Указанные выше вычисления проведены с использованием пакета статистических программ SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM, США).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике Института биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (протокол № 17 от 20.11.2019).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования

Предварительно был проведен скрининг 450 пациентов в возрасте 10–18 лет, добровольно согласившихся на участие в исследовании, из них с ожирением было 152, без ожирения — 298. В исследование включены 150 подростков с ожирением и 150 — без ожирения. Причинами невключения были подозрение на наследственные заболевания у 2 подростков с ожирением и недостаточность питания у 127 подростков, а также неправильно заполненные опросники по пищевому поведению у 21 подростка без ожирения.

Характеристики групп

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту участников исследования. Вместе с тем подростки с ожирением имели ожидаемо более высокую массу тела и ИМТ, чем подростки группы «контроля» (табл. 2).

Основные результаты исследования

При проверке соответствия распределения частот генотипов равновесию Харди – Вайнберга отклонений от равновесия в контрольной группе не выявлено: для гена *LEP* *rs2167270* ($P_{\chi^2} = 0,163$), для *LEPR* *rs1137100* ($P_{\chi^2} = 0,233$), для *GHRL* *rs696217* ($P_{\chi^2} = 0,901$), для *GHRL* *rs27647* ($P_{\chi^2} = 0,128$), для *NPY* *rs16147* ($P_{\chi^2} = 0,155$). Анализ распределения вариантов генов-кандидатов в сравниваемых группах выявил ассоциацию с ожирением генотипа AA гена *LEPR* *rs1137100* — ОШ 2,60 (95% ДИ 1,34–5,04) в сравнении с носителями генотипов AG и GG и аллеля A — ОШ 1,8 (95% ДИ 1,20–2,43) в сравнении с G (табл. 3). Статистически значимой ассоциации вариантов генов *LEP*, *GHRL* и *NPY* с ожирением не выявлено. Анализ распределения гаплотипов гена *GHRL* не проводили, поскольку изученные локусы не сцеплены ($D' = 0,14$, $p = 0,350$).

Дополнительные результаты исследования

Анализ пищевого поведения с использованием опросника DEBQ выявил статистически значимые различия при сравнении детей с ожирением и контрольной группы по шкале «Ограничительное пищевое поведение» (табл. 4). Кроме того, у подростков с ожирением отмечена более высокая оценка показателя «Когнитивная сдержанность» (опросник TEFQ), чем у подростков с нормальной массой тела (см. табл. 4).

Неоднородность пищевого поведения была установлена и в связи с вариантами исследованных генов (изучено в общей выборке исследования; $n = 300$). В частности, выявлена ассоциация варианта *rs696217* гена *GHRL* и *rs16147* гена *NPY* с оценкой пищевого поведения по шкале «Ограничительное пищевое поведение» опросника DEBQ, а также варианта *rs2167270* гена *LEP*

Таблица 2. Характеристика детей с ожирением и нормальной массой тела, включенных в исследование

Table 2. Characteristics of obese and normal weight children enrolled in the study

Параметры	Ожирение (n = 150)	Нормальная масса тела (n = 150)	p
Пол (мальчики), абс. (%)	80 (53,3)	83 (55,3)	0,491
Возраст, годы	14 (10; 17)	13 (10; 17)	0,672
Рост, см	162,5 (122; 183)	157 (128; 187)	0,061
Масса тела, кг	51 (30; 71)	43,5 (22; 61)	0,011
ИМТ, кг/м ²	26,5 (25,0; 33,2)	17,9 (16,8; 23,0)	0,006

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

Note. BMI (ИМТ) — body mass index.

Таблица 3. Распределение генотипов и аллелей генов *LEP*, *LEPR*, *GHRL* и *NPY* у подростков с ожирением и нормальной массой тела
Table 3. Distribution of genotypes and alleles of *LEP*, *LEPR*, *GHRL* and *NPY* genes in obese and normal weight adolescents

Ген (вариант)	Генотип, аллели	Ожирение (n = 150), абс. (%)	Нормальная масса тела (n = 150), абс. (%)	p
<i>LEP</i> (rs2167270)	GG AG AA	51 (34,0) 82 (54,7) 17 (11,3)	66 (44,0) 61 (40,7) 23 (15,3)	0,161 (df = 2)
	G A	184 (61,3) 116 (38,7)	193 (64,3) 107 (35,7)	0,801
<i>LEPR</i> (rs1137100)	AA AG GG	51 (34,0) 93 (62,0) 6 (4,0)	84 (56,0) 60 (40,0) 6 (4,0)	0,001 (df = 2)
	A G	195 (65,0) 105 (35,0)	228 (76,0) 72 (24,0)	0,020
<i>GHRL</i> (rs696217)	GG GT TT	103 (68,7) 43 (28,7) 4 (2,7)	116 (77,3) 32 (21,3) 2 (1,3)	0,444 (df = 2)
	G T	249 (83,0) 51 (17,0)	264 (88,0) 36 (12,0)	0,250
<i>GHRL</i> (rs27647)	GG AG AA	54 (36,0) 66 (44,0) 30 (20,0)	55 (36,7) 64 (42,7) 31 (20,7)	0,930 (df = 2)
	G A	174 (58,0) 126 (42,0)	174 (58,0) 126 (42,0)	0,930
<i>NPY</i> (rs16147)	CC CT TT	49 (32,7) 68 (45,3) 33 (22,0)	47 (31,3) 67 (44,7) 36 (24,0)	0,930 (df = 2)
	C T	166 (55,3) 134 (44,7)	161 (53,7) 139 (46,3)	0,930

Таблица 4. Характеристика пищевого поведения у детей с ожирением и нормальной массой тела
Table 4. Characteristics of eating behavior in obese and normal weight children

Показатели	Ожирение (n = 150)	Нормальная масса тела (n = 150)	p
Шкалы опросника DEBQ			
Ограничительное пищевое поведение	2,4 (1,9; 3,1)	2,0 (1,3; 2,8)	0,0003
Эмоциогенное пищевое поведение	1,8 (1,2; 1,9)	1,4 (1,1; 1,6)	0,13
Экстернальное пищевое поведение	2,8 (2,4; 3,2)	2,4 (1,9; 2,9)	0,74
Шкалы опросника TEFQ			
Когнитивная сдержанность	8,0 (5,0; 11,0)	6,0 (5,0; 8,0)	0,012
Эмоциональное питание	3,0 (1,7; 4,0)	3,1 (2,0; 5,0)	0,530
Неконтролируемое питание	3,0 (2,0; 6,0)	3,8 (2,5; 7,0)	0,790

с оценкой по шкале «Когнитивная сдержанность» опросника TEFQ (табл. 5, 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Проведен анализ распределения полиморфных вариантов генов *LEP* rs2167270, *LEPR* rs1137100, *GHRL* rs696217, rs27647, *NPY* rs16147 в связи с ожирением и пищевым поведением подростков. Выявлена ассоциация с детским ожирением варианта rs1137100 гена *LEPR*.

Ограничения исследования

Оценить репрезентативность групп подростков (с ожирением и с нормальной массой тела), включенных в исследование, сложно. В этой связи экстраполировать результаты исследования на генеральную совокупность следует с осторожностью.

Корректность перевода TFEQ путем обратного перевода с проверкой носителем языка или профессиональным переводчиком не определяли. Валидность опросника в русскоязычной популяции не изучена. Поскольку опросник не был валидирован, а некоторые пункты опросника (вопросы 1, 4, 14, 31, 32 из части 1) могли быть неоднозначно восприняты целевой (опрашиваемой) аудиторией, результаты опроса подростков с помощью этого инструмента следует интерпретировать с осторожностью.

Интерпретация результатов исследования
Ассоциация генов лептин-грелиновой системы с ожирением у подростков

Нами выявлена ассоциация варианта rs1137100 гена лептинового рецептора с ожирением у подростков. Соответственно, факторами риска можно считать генотипы AG и GG этого гена, тогда как генотип AA является

Таблица 5. Пищевое поведение подростков по опроснику DEBQ с различными вариантами генов *LEP*, *LEPR*, *GHRL* и *NPY*
Table 5. Eating behavior of adolescents according to the DEBQ questionnaire with various gene variants (*LEP*, *LEPR*, *GHRL* and *NPY* genes)

Ген (вариант)	Генотипы	Шкалы опросника DEBQ		
		Ограничительное пищевое поведение	Эмоциогенное пищевое поведение	Экстернальное пищевое поведение
<i>LEP</i> (rs2167270)	AA	2,3 (1,0; 2,9)	1,5 (1,0; 2,6)	2,7 (1,0; 3,0)
	AG	2,1 (1,0; 3,0)	1,3 (1,0; 3,0)	2,6 (1,0; 3,0)
	GG	1,7 (1,0; 2,0)	1,4 (1,0; 2,0)	2,8 (2,0; 3,0)
<i>p</i>		0,291	0,512	0,690
<i>LEPR</i> (rs1137100)	AA	2,2 (1,0; 3,1)	1,6 (1,1; 1,9)	2,7 (1,1; 3,0)
	AG	2,1 (1,0; 2,8)	1,5 (1,1; 2,1)	2,5 (1,2; 2,9)
	GG	1,1 (1,0; 1,5)	1,1 (1,0; 1,3)	3,3 (1,0; 4,0)
<i>p</i>		0,263	0,290	0,360
<i>GHRL</i> (rs696217)	GG	2,1 (1,0; 3,2)	1,5 (1,0; 2,0)	2,6 (1,2; 3,0)
	GT	2,1 (1,1; 3,5)	1,6 (1,1; 2,2)	2,8 (1,1; 3,0)
	TT	3,3 (2,0; 4,0)	1,6 (1,0; 3,0)	2,3 (1,0; 2,9)
<i>p</i>		0,040	0,465	0,664
<i>GHRL</i> (rs27647)	GG	2,2 (1,0; 2,9)	1,5 (1,0; 2,0)	2,8 (1,2; 3,1)
	AG	2,1 (1,0; 3,0)	1,5 (1,1; 2,1)	2,6 (1,0; 3,0)
	AA	2,1 (1,0; 2,9)	1,5 (1,0; 2,0)	2,5 (1,0; 3,0)
<i>p</i>		0,900	0,991	0,554
<i>NPY</i> (rs16147)	CC	1,9 (1,0; 3,0)	1,5 (1,0; 2,1)	2,7 (1,2; 3,2)
	CT	2,4 (1,1; 3,4)	1,5 (1,0; 2,0)	2,4 (1,0; 3,0)
	TT	2,1 (1,0; 3,1)	1,6 (1,0; 2,2)	2,9 (1,1; 3,3)
<i>p</i>		0,020	0,773	0,081

Таблица 6. Пищевое поведение подростков по опроснику TFEQ с различными вариантами генов *LEP*, *LEPR*, *GHRL* и *NPY*
Table 6. Eating behavior of adolescents according to the TFEQ questionnaire with various gene variants (*LEP*, *LEPR*, *GHRL* and *NPY* genes)

Ген (вариант)	Генотипы	Шкалы опросника TFEQ		
		Когнитивная сдержанность	Эмоциональное питание	Неконтролируемое питание
<i>LEP</i> (rs2167270)	AA	8,5 (6,1; 11,0)	3,7 (2,0; 5,2)	4,3 (2,1; 6,5)
	AG	6,6 (5,0; 10,0)	3,3 (2,1; 5,2)	4,0 (2,0; 5,2)
	GG	4,4 (4,0; 6,0)	1,6 (1,1; 4,2)	2,8 (2,0; 3,4)
<i>p</i>		0,015	0,211	0,492
<i>LEPR</i> (rs1137100)	AA	7,2 (5,2; 8,7)	3,2 (2,0; 5,0)	4,03 (2,0; 6,3)
	AG	7,2 (5,1; 8,9)	3,6 (2,1; 5,2)	4,1 (2,0; 6,1)
	GG	4,5 (4,0; 5,8)	1,5 (1,0; 3,0)	3,0 (2,1; 6,3)
<i>p</i>		0,555	0,477	0,843
<i>GHRL</i> (rs696217)	GG	7,0 (5,0; 8,0)	3,2 (1,8; 4,6)	3,8 (2,5; 6,8)
	GT	7,7 (5,1; 8,3)	3,3 (2,1; 5,0)	4,4 (2,6; 6,5)
	TT	4,0 (2,0; 5,2)	2,0 (1,7; 2,9)	4,0 (2,0; 6,0)
<i>p</i>		0,360	0,743	0,700
<i>GHRL</i> (rs27647)	GG	7,2 (5,0; 8,0)	2,9 (1,9; 2,1)	4,1 (2,5; 6,6)
	AG	7,3 (5,1; 8,0)	3,6 (2,1; 5,5)	3,6 (2,6; 6,0)
	AA	6,5 (5,0; 7,8)	2,9 (2,0; 3,8)	4,2 (2,0; 5,0)
<i>p</i>		0,735	0,485	0,690
<i>NPY</i> (rs16147)	CC	6,1 (5,0; 8,0)	3,6 (2,5; 5,1)	4,2 (2,6; 5,5)
	CT	7,3 (5,3; 8,4)	3,1 (2,0; 5,0)	3,6 (2,4; 6,8)
	TT	8,0 (7,1; 8,2)	3,2 (2,0; 5,2)	4,4 (2,5; 5,2)
<i>p</i>		0,232	0,755	0,434

протективным. Данные об ассоциации с ожирением этого варианта гена *LEPR* противоречивы: в одном исследовании такая ассоциация не была выявлена [46], в другом [47] выявлена ассоциация аллеля А варианта *rs1137100* гена *LEPR* с дефицитом массы тела. Аллель G, напротив, ассоциировал с высоким риском ожирения в популяции бразильцев [48], а также индийских детей [49].

Статистически значимой ассоциации вариантов генов лептина, грелина и нейропептида Y с ожирением у подростков в нашем исследовании не выявлено. В исследовании [50] у подростков-европеоидов доказана ассоциация минорного А-аллеля *rs2167270* гена *LEP* с избыточной массой тела и ожирением и не доказана у подростков-монголоидов. Ассоциация варианта *rs696217* гена *GHRL* с ожирением у подростков также не выявлена в работе [29]. Результаты изучения взаимосвязи варианта *rs16147* гена *NPY* с ожирением противоречивы. В одном исследовании ассоциация варианта *rs16147* гена *NPY* с ожирением не была обнаружена [40], в другом исследовании была выявлена связь *rs16147* с уровнем ИМТ [51].

Ассоциация генов с пищевым поведением подростков

Статистически значимые различия были установлены при анализе показателей пищевого поведения для локуса *rs2167270* гена *LEP* по шкале «Когнитивная сдержанность» опросника TFEQ. В отношении пищевого поведения была показана ассоциация полиморфных вариантов гена *LEP* у чилийских детей по шкалам «Эмоциональное питание» и «Неконтролируемое питание» опросника TFEQ [35], что согласуется с полученными нами результатами о наличии связи вариантов генов *LEP* с пищевым поведением детей. Нами также выявлена ассоциация вариантов *rs696217* гена *GHRL* и *rs16147* гена *NPY* со шкалой «Ограничительное пищевое поведение» опросника DEBQ. Российские исследования связи указанных выше генов с пищевым поведением детей ранее не проводились.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ молекулярных маркеров предрасположенности к ожирению у детей по генам лептин-

грелиновой системы. Обнаружена ассоциация варианта *rs1137100* гена *LEPR*, но не вариантов генов лептина, грелина и нейропептида Y с риском развития ожирения у подростков. Установлено, что локус *rs2167270* гена *LEP* ассоциирован с пищевым поведением подростков по шкале «Когнитивная сдержанность» опросника TFEQ, а варианты *rs696217* гена *GHRL* и *rs16147* гена *NPY* — с таковым по шкале «Ограничительное пищевое поведение» опросника DEBQ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ АААА-А16-116020350031-4) при частичной поддержке из средств гранта РФФИ (№ 20-013-00261) и Мегатранта Правительства Российской Федерации (№ 075-15-2021-595).

FINANCING SOURCE

The study was carried out as part of the state task (No. АААА-А16-116020350031-4) with partial support from the funds of the Russian Foundation for Basic Research grant (No. 20-013-00261) and the megagrant of the Government of Russian Federation (No. 075-15-2021-595).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

О.В. Кочетова

<https://orcid.org/0000-0003-2071-0969>

З.А. Шангареева

<https://orcid.org/0000-0001-8745-9989>

Т.В. Викторова

<https://orcid.org/0000-0001-8900-2480>

Г.Ф. Корытина

<https://orcid.org/0000-0002-1695-5173>

В.В. Виктор

<https://orcid.org/0000-0001-5260-2319>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. WHO. Obesity and overweight. In: *World Health Organization*. 09 June 2021. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed on: May 18, 2022.
2. WHO/UNICEF. The Extension of the 2025 Maternal, Infant and Young Child Nutrition Targets to 2030. In: *World Health Organization*. Available online: <https://www.who.int/docs/default-source/nutritionlibrary/global-targets-2025/discussion-paper-extension-targets-2030.pdf>. Accessed on May 18, 2022.
3. Di Cesare M, Sorić M, Bovet P, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019;17(1):212. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-84>
4. Намазова-Баранова Л.С., Елецкая К.А., Кайтукова Е.В., Макарова С.Г. Оценка физического развития детей среднего и старшего школьного возраста: анализ результатов одномерного исследования // *Педиатрическая фармакология*. — 2018. — Т. 15. — № 4. — С. 333–342. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948> [Namazova-Baranova LS, Yeletskaia KA, Kaytukova EV, Makarova SG. Evaluation of the Physical Development of Children of Secondary School Age: an Analysis of the Results of a Cross-Sectional Study. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018;15(4):333–342. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v15i4.1948>]
5. Чубаров Т.В., Бессонова А.В., Жданова О.А. и др. Факторы риска развития ожирения в различные периоды детства // *Ожирение и метаболизм*. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 163–168. — doi: <https://doi.org/10.14341/omet12756> [Chubarov TV, Bessonova AV, Zhdanova OA, et al. Risk Factors for Obesity Development in Different Periods of Childhood. *Obesity and metabolism*. 2021;18(2):163–168. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/omet12756>]
6. Бочарова О.В., Теплякова Е.Д. Ожирение у детей и подростков — проблема здравоохранения XXI века // *Казанский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 101. — № 3. — С. 381–388. — doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-381> [Bocharova OV, Teplyakova ED. Children and adolescents' obesity is the 21st century health problem. *Kazan medical journal*. 2020;101(3):381–388. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-381>]
7. Mirza NM, Yanovski JA. Prevalence and Consequences of Pediatric Obesity. In: *Handbook of obesity: Epidemiology, etiology, and physiopathology*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Ltd.; 2014. pp. 55–74.
8. Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P, et al. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology*. 2014;60(3):222–228. doi: <https://doi.org/10.1159/000356023>
9. Güngör N. Overweight and obesity in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014;6(3):129–143. doi: <https://doi.org/10.4274/Jcrpe.1471>

10. Нетребенко О.К. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2011. — Т. 90. — № 6. — С. 104–113. [Netrebenco OK. Ozhirenie u detei: istoki problemy i poiski reshenii. *Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky*. 2011;90(6):104–113. (In Russ).]
11. Vaisse C, Clement K, Durand E, et al. Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity. *J Clin Invest*. 2000;106(2):253–262. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI9238>
12. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006;27(7):710–718. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2006-0040>
13. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Ожирение у детей: клинические рекомендации // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — № 5. — С. 67–83. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802> [Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, et al. Ozhirenie u detei: Clinical guidelines. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(5):67–83. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12802>
14. Yengo L, Sidorenko J, Kemper KE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies for height and body mass index in ~700,000 individuals of European ancestry. *Hum Mol Genet*. 2018;27(20):3641–3649. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy271>
15. Goodarzi MO. Genetics of obesity: what genetic association studies have taught us about the biology of obesity and its complications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):223–236. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30200-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30200-0)
16. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197–206. doi: <https://doi.org/10.1038/nature14177>
17. Крючкова О.Н., Шахбазиди Д., Шахбазиди Г. Лептин — ключевое звено в патогенезе ожирения // *Крымский терапевтический журнал*. — 2012. — № 1. — С. 33–36. [Kryuchkova ON, Shakhbazidi D, Shakhbazidi G. Leptin — a key element in the pathogenesis of obesity. *Crimean Journal of Internal Diseases*. 2012;(1):33–36. (In Russ).]
18. Коваренко М.А., Рюткина Л.А., Бодавели О.В., Петрищева М.С. Лептин: физиологические и патологические аспекты действия // *Вестник НГУ*. — 2003. — Т. 1. — Вып. 1. — С. 59–74. — (Биология, клиническая медицина). [Kovarenko MA, Ruyatkina LA, Bodaveli OV, Petrishcheva MS. Leptin: fiziologicheskie i patologicheskie aspekty deistviya. *Vestnik NGU. Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2003;1(1):59–74. (In Russ).]
19. Konturek PC, Sliwowski Z, Drozdowicz D, Kwiecien S. Neural aspects of ghrelin-induced gastroprotection against mucosal injury induced by noxious agents. *J Physiol Pharmacol*. 2006; 57(Suppl 6):63–76.
20. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, et al. Alterations in the dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(28):10434–10439. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403465101>
21. Романцова Т.И., Волкова Г.Е. Лептин и грелин: антагонизм и взаимодействие в регуляции энергетического обмена // *Ожирение и метаболизм*. — 2005. — Т. 2. — № 2. — С. 2–9. [Romantsova TI, Volkova GE. Leptin i grelin: antagonizm i vzaimodeistvie v regulatsii energeticheskogo obmena. *Obesity and metabolism*. 2005;2(2):2–9. (In Russ).]
22. Dhillon H, Kalra SP, Prima V, et al. Central leptin gene therapy suppresses body weight gain, adiposity and serum insulin without affecting food consumption in normal rats: a long-term study. *Regul Pept*. 2001;99(2-3):69–77. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(01\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(01)00237-3)
23. Kroemer NB, Krebs L, Kobiella A, et al. Fasting levels of ghrelin covary with the brain response to food pictures. *Addict Biol*. 2013;18(5):855–862. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00489.x>
24. Allbrand M, Aman J, Lodefalk M. Placental ghrelin and leptin expression and cord blood ghrelin, adiponectin, leptin, and C-peptide levels in severe maternal obesity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(21):2839–2846. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1358262>
25. Kalra SP, Bagnasco M, Otukonyong EE, et al. Rhythmic, reciprocal ghrelin and leptin signaling: new insight of the developing of obesity. *Regul Pept*. 2003;111(1-3):1–11. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(02\)00305-1](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(02)00305-1)
26. Мищенко Т.В. Типы и гормоны пищевого поведения у больных с абдоминальным ожирением: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2012. — 155 с. [Mishchenko TV. *Tipy i hormony pishchevogo povedeniya u bol'nykh s abdominal'nym ozhireniem*. [dissertation]. Moscow; 2012. 155 p. (In Russ).]
27. Raskiliene A, Smalinskiene A, Kriaucioniene V, et al. Associations of MC4R, LEP, and LEPR Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. *Genes (Basel)*. 2021;12(6):949. doi: <https://doi.org/10.3390/genes12060949>
28. Иевлева К.Д., Баирова Т.А., Рычкова Л.В. и др. Метаболизм и ожирение: вклад гена рецептора лептина // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2017. — Т. 2. — № 5(1). — С. 56–62. — doi: https://doi.org/10.12737/article_59e85cb55584e4.51145791 [Ievleva KD, Bairova TA, Rychkova LV, et al. Metabolism and obesity: role of leptin receptor gene. *Acta Biomedica Scientifica*. 2017;2(5-1):56–62. (In Russ).] doi: https://doi.org/10.12737/article_59e85cb55584e4.51145791
29. Бондарева Э.А., Година Е.З. Поиск ассоциаций полиморфных генетических систем генов FTO и GHRL с риском развития ожирения у детей и подростков // *Вестник Московского университета*. — 2013. — № 1. — С. 111–119. — (Сер. XXIII. Антропология). [Bondareva EA, Godina EZ. Association of the polymorphic gene systems FTO and GHRL with risk of obesity development in children and adolescents. *Moscow University Anthropology Bulletin (Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seria XXIII. Antropologia)*. 2013;(1): 111–119. (In Russ).]
30. Zain SM, Mohamed Z, Jalaludin MY, et al. Comprehensive evaluation of the neuropeptide-Y gene variants in the risk of obesity: a case-control study and meta-analysis. *Pharmacogenet genomics*. 2015;25(10):501–510. doi: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000164>
31. Van Rossum CTM, Pijl H, Adan RAH, et al. Polymorphisms in the NPY and AGRP genes and body fatness in Dutch adults. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(10):1522–1528. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803314>
32. Yeung EH, Zhang C, Chen J, et al. Polymorphisms in the neuropeptide Y gene and the risk of obesity: findings from two prospective cohorts. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2011;96(12): E2055–E2062. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0195>
33. Karvonen MK, Ruottinen S, Koulu M, et al. Nutrient intake, weight, and Leu7Pro polymorphism in prepro-neuropeptide Y in children. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2006;91(11):4664–4668. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2083>
34. Katus U, Villa I, Ringmets I, et al. Neuropeptide Y gene variants in obesity, dietary intake, blood pressure, lipid and glucose metabolism: A longitudinal birth cohort study. *Peptides*. 2021;139:170524. doi: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2021.170524>
35. Valladares M, Obregón AM, Weisstaub G, et al. Association between feeding behavior, and genetic polymorphism of leptin and its receptor in obese Chilean children. *Nutr Hosp*. 2015;31(3): 1044–1051. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.3.8049>
36. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / под ред. И.И. Дедова, В.А. Петерковой. — М.: Практика; 2014. — 442 с. [Federal'nye klinicheskie rekomendatsii (protokoly) po vedeniyu detei s endokrinnyimi zabolevaniyami. Dedov II, Peterkova VA, eds. Moscow: Praktika; 2014. 442 p. (In Russ).]
37. WHO child growth standards: growth velocity based on weight, length and head circumference: methods and development. Geneva: WHO Press; 2009. 242 p.
38. Крылов М.Ю., Беневоленская Л.И., Мякоткин В.А. и др. Полиморфизм A19G гена лептина и полиморфизмы Gln223Arg и Lys109Arg гена рецептора лептина при постменопаузальном остеопорозе // *Научно-практическая ревматология*. — 2010. — Т. 48. — № 5. — С. 27–31. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-727> [Krylov MYu, Benevolenskaya LI, Myakotkin VA, et al. Leptin A19G polymorphism and leptin receptor Gln223Arg and Lys109Arg polymorphisms in postmenopausal osteoporosis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2010;48(5):27–31. (In Russ).] doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2010-727>
39. Yang Y, Li W, Zhao J, et al. Association between ghrelin gene (GHRL) polymorphisms and clinical response to atypical antipsychotic drugs in Han Chinese schizophrenia patients. *Behav Brain Funct*. 2012;8:11. doi: <https://doi.org/10.1186/1744-9081-8-11>

40. Patel R, Dwivedi M, Mansuri MS, et al. Association of Neuropeptide Y (NPY) and Interleukin-1beta (IL1B). Genotype-Phenotype Correlation and Plasma Lipids with Type-II Diabetes. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164437. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164437>
41. Kavazidou E, Proios M, Liolios I, et al. Structure validity of the three-factor eating questionnaire-R18 in Greek population. *JHSE*. 2012;7(1):218–226. doi: <https://doi.org/10.4100/jhse.2012.7.1.01>
42. Савчикова Ю.Л. Психологические особенности женщин с проблемой веса: автореф. дис. ... канд. психол. наук. — СПб.; 2005. — 25 с. [Savchikova YuL. *Psikhologicheskie osobennosti zhenshchin s problemoi vesa*. [abstract of dissertation]. St. Petersburg; 2005. 25 p. (In Russ).]
43. Дадаева В.А., Еганян Р.А., Королев А.И. и др. Типы нарушений пищевого поведения // *Профилактическая медицина*. — 2021. — Т. 24. — № 4. — С. 113–119. — doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202124041113> [Dadaeva VA, Eganyan RA, Korolev AI, et al. Unhealthy eating behaviors. *The Russian Journal of Preventive Medicine*. 2021;24(4):113–119. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17116/profmed202124041113>]
44. Stunkard AJ, Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*. 1985;29(1):71–83. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(85\)90010-8](https://doi.org/10.1016/0022-3999(85)90010-8)
45. Gauderman WJ. Sample size requirements for matched case-control studies of gene-environment interaction. *Stat Med*. 2002;21(1):35–50. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.973>
46. Angel-Chávez LI, Tene-Pérez CE, Castro E. Leptin receptor gene K656N polymorphism is associated with low body fat levels and elevated high-density cholesterol levels in Mexican children and adolescents. *Endocr Res*. 2012;37(3):124–134. doi: <https://doi.org/10.3109/07435800.2011.648360>
47. Hollensted M, Ahluwalia TS, Have CT, et al. Common variants in LEPR, IL6, AMD1, and NAMPT do not associate with risk of juvenile and childhood obesity in Danes: a case-control study. *BMC Med Genet*. 2015;16:105. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-015-0253-3>
48. Dos Santos Rocha A, de Cássia Ribeiro-Silva R, Nunes de Oliveira Costa G, et al. Food Consumption as a Modifier of the Association between LEPR Gene Variants and Excess Body Weight in Children and Adolescents: A Study of the SCAALA Cohort. *Nutrients*. 2018;10(8):1117. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10081117>
49. Tabassum R, Mahendran Y, Dwivedi OP, et al. Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in Indian children. *Diabetes*. 2012;61(3):626–631. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1501>
50. Иевлева К.Д. Закономерности изменения энергетического обмена и механизм его генетической детерминации у подростков двух этнических групп с избыточной массой тела: дис. ... канд. мед. наук. — Иркутск; 2022. — 138 с. [Ievleva KD. *Zakonomernosti izmeneniya energeticheskogo obmena i mekhanizm ego geneticheskoi determinatsii u podrostkov dvukh etnicheskikh grupp s izbytochnoi massoi tela*. [dissertation]. Irkutsk; 2022. 138 p. (In Russ).]
51. Hohmann S, Buchmann AF, Witt SH, et al. Increasing association between a neuropeptide Y promoter polymorphism and body mass index during the course of development. *Pediatr Obes*. 2012;(6):453–460. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2012.00069.x>

Приложение. Трехфакторный опросник питания TFEQ

Часть 1

Инструкция. Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы, обведя номер над вариантом, который вам больше всего подходит.

Вопрос	Ответ В — верно, Н — неверно		№ фактора*
1. Когда я чувю запах жарящегося мяса или вижу сочный кусок мяса, мне очень сложно воздержаться от еды, даже если я только что поел(а)	В	Н	2
2. На общественных мероприятиях, таких как вечеринка или пикник, я обычно ем очень много	В	Н	2
3. Я обычно так голоден (голодна), что ем чаще трех раз в день	В	Н	3
4. Когда я съедаю положенный объем пищи, я обычно могу воздерживаться и не есть больше	В	Н	1
5. Мне очень сложно быть на диете, потому что я становлюсь слишком голодным (голодной)	В	Н	3
6. Я специально беру маленькие порции для того, чтобы контролировать свою массу тела	В	Н	1
7. Иногда пища настолько вкусная, что я продолжаю есть даже тогда, когда уже не голоден (не голодна)	В	Н	2
8. Так как я часто голоден (голодна), иногда мне хочется, чтобы во время еды специалист мог сказать мне, что мне пора остановиться или что я могу съесть еще	В	Н	3
9. Когда я встревожен(а), я обнаруживаю, что я ем	В	Н	2
10. Жизнь слишком коротка, чтобы беспокоиться о диете	В	Н	1
11. Так как моя масса тела скачет, я садился (садилась) на диеты для похудения больше одного раза	В	Н	2
12. Часто я так голоден (голодна), что мне нужно что-нибудь съесть	В	Н	3
13. Когда я с кем-нибудь, кто переедает, я обычно переедаю тоже	В	Н	2
14. Я неплохо разбираюсь в том, сколько калорий содержится в обычной пище	В	Н	1
15. Иногда, когда я начинаю есть, кажется, будто я не могу остановиться	В	Н	2

Вопрос	Ответ В — верно, Н — неверно		№ фактора*
16. Мне несложно оставить еду на тарелке	В	Н	2
17. В определенное время дня я становлюсь голодным (голодной) потому, что привык (привыкла) есть в это время	В	Н	3
18. Когда я на диете и съем что-то недозволенное, я специально ем меньше какое-то время, чтобы наверстать	В	Н	1
19. Находясь рядом с человеком, который ест, я часто становлюсь достаточно голодным (голодной), чтобы начать есть тоже	В	Н	3
20. Когда у меня плохое настроение, я часто перебедаю	В	Н	2
21. Я получаю слишком большое удовольствие от еды, чтобы портить его подсчетом калорий или соблюдением веса	В	Н	1
22. Когда я вижу настоящее лакомство, я часто становлюсь настолько голодным (голодной), что мне нужно начать есть тотчас же	В	Н	3
23. Я часто перестаю есть до того, как становлюсь по-настоящему сыт(а), чтобы ограничить объем потребляемой еды	В	Н	1
24. Я становлюсь настолько голодным (голодной), что мой желудок часто кажется мне бездонной ямой	В	Н	3
25. Мой вес практически не менялся последние десять лет	В	Н	2
26. Я всегда голоден (голодна), поэтому мне сложно перестать есть, пока я не съем все, что на тарелке	В	Н	3
27. Когда мне одиноко, я утешаюсь едой	В	Н	2
28. Я сознательно сдерживаю себя во время приемов пищи, чтобы не набрать вес	В	Н	1
29. Иногда я становлюсь очень голодным (голодной) поздно вечером или ночью	В	Н	3
30. Я ем все что захочу, в любое время когда захочу	В	Н	1
31. Совершенно не задумываясь об этом, я трачу много времени на еду	В	Н	2
32. Я считаю калории, чтобы контролировать мой вес	В	Н	1
33. Я не ем некоторую пищу, потому что она делает меня толстым (толстой)	В	Н	1
34. Я всегда достаточно голоден (голодна), чтобы поесть в любое время	В	Н	3
35. Я пристально слежу за изменениями в моей фигуре	В	Н	1
36. Когда я на диете, если я съем что-то недозволенное, я часто срываюсь и ем другую высококалорийную пищу	В	Н	2

Подсчет баллов. Минимальное количество баллов для трех факторов 0–0–0, максимальное — 20–16–15. Пункты оцениваются как 1 для «В» (верно) и 0 для «Н» (неверно).

* Фактор № 1 — когнитивная сдержанность, № 2 — эмоциогенное питание, № 3 — неконтролируемое питание.

Часть 2

Инструкция. Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы, обведя цифру над вариантом ответа, который вам больше всего подходит.

Вопрос и варианты ответов				№ фактора*
37. Как часто вы придерживаетесь диеты, чтобы контролировать ваш вес?				1
1 редко	2 иногда	3 обычно	4 всегда	
38. Повлияет ли изменение вашего веса в 2 кг на вашу жизнь?				1
1 совсем нет	2 немного	3 средне	4 очень	
39. Как часто вы чувствуете себя голодным (голодной)?				3
1 только во время приема пищи	2 иногда между приемами пищи	3 часто между приемами пищи	4 почти всегда	
40. Помогает ли вам чувство вины за переизбыток контролировать потребление пищи?				1
1 никогда	2 редко	3 часто	4 всегда	

Вопрос и варианты ответов				№ фактора*
41. Насколько тяжело вам было бы остановиться в середине обеда и не есть в течение следующих четырех часов?				3
1 легко	2 слегка сложно	3 средне сложно	4 очень сложно	
42. Насколько вам свойственно следить за тем, что вы едите?				1
1 совсем не свойственно	2 слегка	3 средне	4 очень	
43. Как часто вы избегаете закупать соблазнительную еду про запас?				1
1 почти никогда	2 редко	3 обычно	4 почти всегда	
44. Насколько вероятно для вас покупать низкокалорийную пищу?				1
1 маловероятно	2 слегка маловероятно	3 слегка вероятно	4 очень вероятно	
45. Склонны ли вы есть сдержанно в присутствии других и срываться дома?				2
1 никогда	2 редко	3 часто	4 всегда	
46. Насколько вероятно для вас есть медленно, чтобы снизить количество съеденной пищи?				1
1 маловероятно	2 слегка маловероятно	3 слегка вероятно	4 очень вероятно	
47. Как часто вы пропускаете десерт, потому что уже не голодны?				3
1 почти никогда	2 редко	3 как минимум раз в неделю	4 почти каждый день	
48. Насколько вероятно для вас специально есть меньше, чем хочется?				1
1 маловероятно	2 слегка маловероятно	3 слегка вероятно	4 очень вероятно	
49. Едите ли вы «до отвала», хотя не голодны?				2
1 никогда	2 редко	3 иногда	4 как минимум раз в неделю	
50. По шкале от 0 до 5, где 0 означает никаких ограничений в еде (вы едите все, что вам хочется, когда вам хочется), а 5 — полное ограничение (постоянно ограничиваете себя в еде и никогда не «расслабляетесь»), какой вариант из предложенных ниже вы бы выбрали для себя? 0 едите все, что хотите, когда хотите 1 обычно едите все, что хотите, когда хотите 2 часто едите все, что хотите, когда хотите 3 часто ограничиваете себя в пище и часто «расслабляетесь» 4 обычно ограничиваете себя в пище и редко «расслабляетесь» 5 постоянно ограничиваете себя в пище и никогда не «расслабляетесь»				1
51. Насколько следующее утверждение описывает ваше пищевое поведение? «Я начинаю диету с утра, но из-за всего разного, происходящего в течение дня, к вечеру я сдаюсь и ем все что хочу, но обещаю себе начать диету снова на следующее утро»				2
1 непохоже на меня	2 немного похоже на меня	3 довольно похоже на меня	4 описывает меня в точности	

Подсчет баллов. Ответы на все вопросы, кроме № 50, оцениваются как 0 для вариантов ответа «1» и «2» и как 1 для вариантов «3» и «4» (ответ на вопрос № 47 кодируется наоборот: как 1 для вариантов ответа «1» и «2» и как 0 для вариантов «3» и «4»). Ответ на вопрос № 50 кодируется следующим образом: варианты «0», «1» и «2» оцениваются как 0 баллов, варианты «3», «4» и «5» — 1 балл.

* Фактор № 1 — когнитивная сдержанность, № 2 — эмоциогенное питание, № 3 — неконтролируемое питание.

Н.В. Бучинская¹, А.Ж. Ахенбекова², А.А. Бугыбай³, М.М. Костик^{4, 5}¹ Диагностический центр (медико-генетический), Санкт-Петербург, Российская Федерация² Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Республика Казахстан³ Научный центр педиатрии и детской хирургии, Алматы, Республика Казахстан⁴ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация⁵ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Прогерия (синдром Хатчинсона – Гилфорда): обзор литературы и клинический случай

Контактная информация:

Бучинская Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, педиатр, ревматолог, врач-генетик консультативного отделения Санкт-Петербургского государственного казенного учреждения «Диагностический центр (медико-генетический)»

Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Тобольская, д. 5, тел.: +7 (812) 241-24-84, e-mail: nbuchinskaia@gmail.com

Статья поступила: 17.04.2022, принята к печати: 14.06.2022

Прогерия, или синдром Хатчинсона – Гилфорда — редкое заболевание из группы ламинопатий, характеризующееся преждевременным старением с поражением кожи, костей и сердечно-сосудистой системы. В основе патогенеза лежат патогенные варианты в гене LMNA, приводящие к аномалии морфологии ядерной мембраны, нарушению экспрессии генов, изменению структуры хроматина, дисфункции митохондрий, дефектам репарации ДНК и альтернативного сплайсинга, ускорению укорочения теломер. Основные проявления болезни — поражения кожи (склеродермоподобный синдром и нарушение пигментации), липодистрофия, позднее прорезывание и скученность зубов, алопеция, дистрофия ногтей, явления остеопороза конечных фаланг, вальгусная деформация тазобедренных суставов и контрактуры суставов, атеросклероз, тугоухость, ранние инфаркты и инсульты. Склеродермоподобные изменения кожи, остеопороз, гибательные контрактуры межфаланговых суставов кистей, остеоартрит тазобедренных суставов требуют дифференциальной диагностики с ревматическими заболеваниями. Основой ведения больных с прогерией являются профилактика и лечение сердечно-сосудистых проявлений заболевания (ранних инсультов и инфарктов, артериальной гипертензии и атеросклероза), повышение качества жизни и ежедневной активности пациентов. Изучается эффективность терапии больных с прогерией с применением ингибиторов фARNС:Л-трансферазы (монотерапия; комбинация с бисфосфонатами или статинами), ретиноидов и 1,25(ОН)₂ — витамина D₃. Настоящий литературный обзор дополнен описанием клинического случая прогерии у девочки. Диагноз подтвержден секвенированием гена LMNA (по Сэнгеру), выявлен ранее описанный патогенный вариант гена в экзоне 11 (с.1824C>T, rs58596362) в гетерозиготном состоянии (p.Gly608Gly, NM_170707.3).

Ключевые слова: прогерия, синдром Хатчинсона – Гилфорда, преждевременное старение, ген LMNA, врожденная склеродермия, лечение

Для цитирования: Бучинская Н.В., Ахенбекова А.Ж., Бугыбай А.А., Костик М.М. Прогерия (синдром Хатчинсона – Гилфорда): обзор литературы и клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2021;20(3):253–264. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2431>

ВВЕДЕНИЕ

Прогерия, или синдром Хатчинсона – Гилфорда — редкое генетически детерминированное заболевание детского возраста, характеризующееся преждевременным старением с поражением кожи, костей и сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Впервые описана Хатчинсоном в 1886 г. [3]. Заболевание относится к группе ламинопатий [4], включающих разнообразные нозологические формы. Помимо прогерии, это мышечные дистрофии (например, мышечная дистрофия Эмери – Дрейфуса), периферические невропатии (как Шарко – Мари – Тутта), липодистрофии, атипичный синдром Вернера и рестриктивная дерматопатия [5, 6].

Частота прогерии составляет 1 случай на 20 млн человек или 1 на 4 млн новорожденных [5]. По данным на 2017 г., в мире насчитывалось приблизительно

350–400 детей с синдромом Хатчинсона – Гилфорда. В Российской Федерации описаны единичные случаи этого заболевания [7]. Важность изучения прогерии продиктована необходимостью и вместе с тем сложностью разработки эффективной терапии, обусловленной в том числе и малочисленностью пациентов. Кроме того, изучение заболевания может помочь в объяснении механизмов физиологического старения и борьбе с ним [8].

Патогенез

Во время физиологического или преждевременно старения происходят процессы клеточной альтерации, включающие специфические изменения ядра, в том числе изменения ядерной мембраны (ламини), которая является клеточным компартментом, обеспечивающим жесткость структуры ядра и стабильность генома [9–11].

Ядерная мембрана состоит из двух билипидных слоев: внутренней и внешней мембраны. К внутренней мембране прилежит ядерная пластинка, построенная из промежуточных филаментов типа V — ламина А-типа (первично ламин А/С) и ламина В-типа. Последний экспрессируется всеми типами клеток и располагается на периферии ядерной мембраны [6]. Структура ламина В кодируется генами *LMNB1* и *LMNB2* [12]. Ламин А — это продукт альтернативного сплайсинга гена *LMNA*, располагается по внутренней поверхности ядерной мембраны и экспрессируется дифференцированными клетками [12]. В процессе преобразования преламина А в зрелый ламин А первый подвергается фарнезилированию — посттрансляционному изменению белка, заключающемуся в присоединении фарнезильной группы (3 изопреновых единицы или 15-углеродный (C₁₅) «хвост») с помощью фермента фарнезилтрансферазы к CAAX-боксу С-конца белка, и метилированию С-конца. В дальнейшем под действием эндопротеазы ZMPSTE24 происходит отрезание 15 оснований от С-конца [6, 12]. Полученный продукт сплайсинга и есть зрелый ламин А, готовый к взаимодействию с ядерной мембраной (рис. 1). Основная роль ламин в ядре клетки — структурная. Они обеспечивают закрепление хроматина и транскрипционных факторов на периферии ядра, компартментализацию генома для осуществления правильности процессов транскрипции, трансляции, репарации, а также служат для передачи сигналов от цитоскелета в ядро [10]. В дополнение к этому экспрессия ламин напрямую связана с механической стабильностью ядра, ригидностью и пластичностью тканей [10].

При классической форме прогерии в 90% случаев причиной болезни является патогенный вариант гена *LMNA* (c.1824C>T) [5, 13], приводящий к сдвигу рамки считывания и появлению аномального белка прогерина, который представляет собой не подвергшийся посттрансляционным изменениям ламин А. В отличие от ламина А, прогерин имеет фарнезилированный «хвост», что при-

водит к изменению функции белка и связанным с этим аномалиям морфологии ядерной мембраны, нарушению экспрессии ядерных генов, изменению структуры хроматина, дисфункции митохондрий, дефектам репарации ДНК и альтернативного сплайсинга, ускорению укорочения теломера [14]. Микроструктурная характеристика клеток при прогерии (изучено на примере фибробластов) заключается в изменении морфологии ядра: оно увеличено в размерах, неправильной формы с протрузиями мембраны, содержащими хроматин. Происходит утолщение ядерной мембраны и дезорганизация ядерных пор и хроматина [14]. Изменения морфологии ядра усиливаются при пролиферации клетки, сопровождаются накоплением прогерина и иммобилизацией ламина А на ядерной ламине. Во время митоза прогерин приводит к дефектам сегрегации хромосом и геномной нестабильности, лежащей в основе физиологического старения. Накопление прогерина приводит к большей жесткости ядерной мембраны фибробластов и, как следствие, к уменьшению устойчивости клеток к механическому воздействию [4]. Это объясняет патогенез изменения тканей, испытывающих большую механическую нагрузку (мышечной, костной и сердечно-сосудистой) [15].

Клиническая картина

К основным проявлениям прогерии относятся кожные изменения, истончение подкожной жировой клетчатки (липодистрофия), позднее прорезывание и скученность зубов, алопеция, дистрофия ногтей, признаки остеопороза конечных фаланг, вальгусная деформация тазобедренных суставов и контрактуры суставов, атеросклероз, тугоухость, ранние инфаркты миокарда и инсульты [5, 16].

Первые симптомы

Новорожденный ребенок с прогерией, как правило, выглядит обычно, имеет нормальные антропометрические показатели [17]. Некоторые новорожденные могут

Natalia V. Buchinskaya¹, Aida Zh. Akhenbekova², Aliya A. Bugybay³, Mikhail M. Kostik^{4, 5}

¹ Saint-Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic medical center), Saint-Petersburg, Russian Federation

² Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan Republic

³ Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Kazakhstan Republic

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁵ Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

Progeria (Hutchinson-Gilford Syndrome): Literature Review and Clinical Case

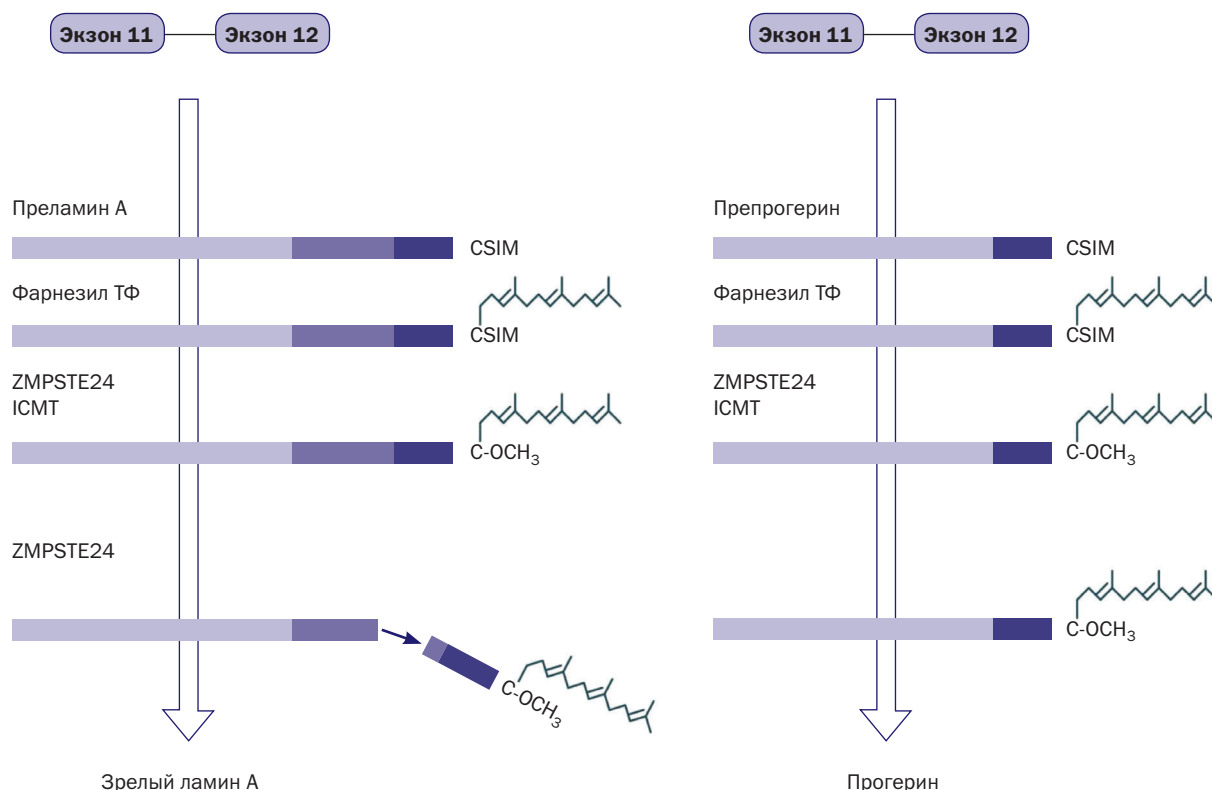
Progeria, or Hutchinson-Gilford Syndrome is a rare disease from the group of laminopathies characterized by premature aging with skin, bones and cardiovascular system lesions. Pathogenesis is based on pathogenic variants in the LMNA gene leading to anomalies in the nuclear membrane morphology, gene expression disruption, chromatin structure changes, mitochondrial dysfunction, DNA repair and alternative splicing defects, and telomere shortening acceleration. Major manifestations of the disease are: skin lesions (scleroderma-like syndrome and pigmented lesions), lipodystrophy, late teeth eruption, teeth crowding, alopecia, nail dystrophy, osteolysis of distal phalanges, hip joints valgus deformation, joints contractures, atherosclerosis, hearing loss, early heart attacks and strokes. Scleroderma-like skin changes, osteoporosis, flexion contractures of hands' interphalangeal joints, and hip joints osteoarthritis require differential diagnosis with rheumatic diseases. The basic strategy in management of patients with progeria is the prevention and treatment of its cardiovascular manifestations (early strokes and heart attacks, arterial hypertension, and atherosclerosis), as well as the increase of patients' quality of life and daily activity. The efficacy of therapy in patients with progeria via the use of farnesyltransferase inhibitors (monotherapy; combination with bisphosphonates or statins), retinoids, and 1,25(OH)₂ — vitamin D3 is studied. This literature review is updated with clinical case description of a girl with progeria. The diagnosis was confirmed by sequencing of the LMNA gene (Sanger), and previously described pathogenic variant in exon 11 (c.1824C>T, rs58596362) in the heterozygous state (p.Gly608Gly, NM_170707.3) was revealed.

Keywords: progeria, Hutchinson-Gilford Syndrome, premature aging, LMNA gene, congenital scleroderma, treatment

For citation: Buchinskaya Natalia V., Akhenbekova Aida Zh., Bugybay Aliya A., Kostik Mikhail M. Progeria (Hutchinson-Gilford Syndrome): Literature Review and Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2021;20(3):253–264. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2431>

Рис. 1. Процессинг гена *LMNA* с образованием ламина А в норме (слева) и с образованием прогерина при прогерии (справа). На рисунке не закрашена основная часть белка ламина А (как в составе преламина А, так и в составе препрогерина), штрихом показаны 50 аминокислотных оснований в белке-предшественнике, темным выделен С-концевой пептид

Fig. 1. *LMNA* gene processing with lamin A production is normal (left) and progerin production in progeria (right). The figure does not show the main part of the lamin A protein (both in prelamin A and in preprogerin), dashes show 50 amino acid bases in preprotein, C-terminal peptide is shown with dark color



Примечание. Слева: зрелый ламин А образуется из преламина А, который подвергается сначала сплайсингу и метилированию С-концевого пептида, а затем фарнезилированию. Далее протеаза ZMPSTE24 отрезает фарнезилированный С-концевой пептид. Справа: при прогерии патогенные варианты в экзоне 11 активируют криптогенный сайт сплайсинга, приводя к делеции 50 аминокислотных оснований в белке-предшественнике. Эта делеция затрагивает сайт для присоединения протеазы ZMPSTE24 в С-концевом пептиде, соответственно, протеаза не может присоединиться к С-концу, не происходит «отрезания» фарнезилированного С-концевого пептида. Происходит накопление фарнезилированного прогерина.

Источник: Gonzalo S. et al., 2017 [4] (адаптировано, публикуется с сокращениями).

Note. On the left: mature lamin A generates from prelamin A, that undergoes firstly splicing and methylation of C-terminal peptide, and then farnesylation. Then protease ZMPSTE24 cuts off the farnesylated C-terminal peptide. On the right: in case of progeria, pathogenic variants in exon 11 activate the cryptogenic splice site and lead to the deletion of 50 amino acid bases in preprotein. This deletion affects the attachment site of protease ZMPSTE24 on C-terminal peptide, thus, protease cannot attach to C-terminal peptide and there is no “cutting” of the farnesylated C-terminal peptide. Farnesylated progerin accumulates.

Source: Gonzalo S. et al., 2017 [4] (adapted, published abridged).

иметь признаки периорального цианоза [4]. Описан случай внутриутробной задержки роста с микрогнатией и расщелиной твердого неба у ребенка с тяжелой формой синдрома Хатчинсона – Гилфорда [18]. Отсутствие симптомов у большинства новорожденных объясняют сниженной экспрессией прогерина в низкодифференцированных клетках эмбриона. Клинические симптомы заболевания появляются уже по мере достижения порогового уровня накопления прогерина [19].

Одними из первых проявлений заболевания являются изменения кожи. Так, почти у 80% больных отмечается склеродермоподобный синдром (средний возраст появления — 1,9 мес), в 24% случаев изменения кожи отмечаются при рождении [20]. Хотя степень поражения может варьировать, типичными для прогерии являются очаги гипо- и гиперпигментации, точечная пигментация, зоны уплотнения кожи, ограничивающие движения. Склеродермоподобные изменения придают коже «рябой вид» с измененной пигментацией, часто появляются на

животе, ягодицах и нижних конечностях [20]. Такие изменения кожи могут стать причиной установления ошибочного диагноза врожденной системной склеродермии [21–23].

Позднее, в возрасте 9–12 мес, у ребенка могут быть отмечены недостаточная прибавка массы тела, изменения кожи, алопеция, сон с приоткрытыми глазами, периоральный цианоз, выступающие вены головы и снижение объема движений в суставах [17]. Со временем эти проблемы усиливаются, приводя к формированию характерного фенотипа. В частности, рост не превышает 123 см, масса тела — 30 кг [24], степень дефицита массы тела не зависит от пола больного [25]. С возрастом дефицит массы тела и роста относительно паспортного возраста нарастает [24]. К возрасту 10 мес начинается выпадение волос вплоть до полной их потери на голове, лице, включая брови, и в конечном итоге тотальной алопеции ближе к 2 годам [26]. К возрасту около 2 лет формируются типичные краниофациальные изменения: микрогнатия,

выступающие глаза и клювовидный нос [26]. Истончение и заострение черт лица связано с потерей подкожно-жировой клетчатки [26]. У пациентов отмечаются множественные аномалии зубов: раннее выпадение, скученность зубов, иногда с формированием двойного зубного ряда, гиподонтия постоянных зубов [24]. Снижение слуха с формированием низкочастотной кондуктивной тугоухости обусловлено изменением хрящей наружного и внутреннего уха, а также отосклерозом (тимпаносклерозом и фиброзированием слуховых косточек среднего уха) и развивается во второй декаде жизни [27]. Лагофтальм приводит к синдрому сухого глаза, формированию язвочки или помутнению роговицы [5].

Прогерия только частично отражает процесс естественного старения. Не отмечается изменений печени, почек, легких и желудочно-кишечного тракта. Основные изменения касаются тканей мезенхимального происхождения [19]. Потеря подкожно-жировой клетчатки имеет значение не только с эстетической точки зрения — это и дискомфорт при ходьбе из-за снижения амортизирующей функции жировой клетчатки стопы [28].

Аномалии костей и суставов

Характерными признаками синдрома Хатчинсона — Гилфорда являются изменения костей и суставов, постепенно прогрессирующие в скелетную дисплазию в результате структурных изменений костного матрикса (по данным высокоразрешающей периферической количественной компьютерной томографии) [24]. Изменения костной системы включают гипоплазию ключиц, истончение ребер, *соха valga* и акроостеолиз [24]. При этом для пациентов с прогерией нехарактерно формирование патологических переломов и увеличение риска травматических переломов [29], кроме переломов костей черепа вследствие нарушения остеогенеза [29]. Персистирование передних и задних родничков, расширение швов и истончение костей свода черепа возможно до 9-летнего возраста [23]. Аvascularные некрозы головки бедренной кости могут вызывать боль и нарушение походки. *Соха valga* приводит к формированию специфической «шаркающей» походки с широкой базой [5].

Одним из характерных проявлений прогерии является развитие остеоартрита тазобедренных суставов — это хроническое невоспалительное прогрессирующее поражение суставов, характеризующееся поражением гиалинового хряща вследствие дисплазии и нестабильности тазобедренных суставов [2]. Клинически остеоартрит тазобедренных суставов проявляется болевым синдромом, деформацией сустава и ограничением движений.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Наиболее значимой проблемой при синдроме Хатчинсона — Гилфорда являются кардиоваскулярные осложнения, которые выступают основной причиной смерти больных [4]. У пациентов развивается прогрессирующий атеросклероз, приводящий к миокардиальной ишемии, инфаркту миокарда, инсульту [2]. Атеросклероз, развивающийся при прогерии, как и в случае возрастного атеросклероза взрослых, характеризуется формированием атеросклеротических бляшек, их кальцификацией и воспалением. Но при этом дети с прогерией не имеют гиперхолестеринемии или повышенной концентрации С-реактивного белка, часто обнаруживаемых при атеросклерозе у взрослых [30]. Изменения сосудистой стенки при прогерии связаны с развитием фиброза, который приводит к ригидности сосудистого русла и формирова-

нию гипертензии и у некоторых пациентов — к удлинению интервала QT на ЭКГ [17].

По некоторым данным, наиболее распространенным и ранним кардиальным проявлением прогерии является диастолическая дисфункция левого желудочка [31]. Позднее, на втором десятилетии жизни, появляются признаки дисфункции клапанов сердца и гипертрофия миокарда левого желудочка [31]. Согласно V.M. Silvera и соавт., около половины детей к 8 годам имеют рентгенологические признаки перенесенного инсульта, а в возрасте между 5 и 10 годами обычными становятся инфаркты миокарда [32]. На втором десятилетии жизни возможно формирование систолической дисфункции, сопровождающейся у части пациентов симптомами коронарной недостаточности (непереносимость физической нагрузки, ишемические боли) [5]. Большинство инсультов протекают бессимптомно [25]. Вместе с тем для детей с прогерией нехарактерно снижение памяти или интеллекта, что типично для сосудистых изменений при естественном старении [25]. Это может быть обусловлено наличием в ЦНС miR-9 (специфичной для головного мозга микро-РНК), подавляющей экспрессию ламина А, а следовательно, при прогерии — его аналога прогерина [33]. Хотя для детей с синдромом Хатчинсона — Гилфорда нехарактерно поражение нейронов головного мозга, они имеют такую неврологическую симптоматику, как головные боли, мышечная слабость или судороги в результате снижения кровотока в головном мозге и сниженной васкуляризации. Головные боли могут иметь мигреноподобный характер [25].

Лабораторная диагностика

Показатели костного метаболизма (остеокальцин, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза, 25(OH)D и гормоны паращитовидных желез), как правило, находятся в пределах референсных значений [24, 34]. Как уже было отмечено выше, даже при наличии признаков выраженного атеросклероза для пациентов с прогерией нехарактерно изменение липидного профиля: концентрации холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов сохраняются в пределах референсных значений, хотя концентрация липопротеинов высокой плотности с возрастом может снижаться [5].

Основой диагностики прогерии является молекулярно-генетическое исследование гена *LMNA*. Для классической прогерии характерны патогенные варианты с.1824C>T и с.1822G>A [5]. Пенетрантность — 100% [16].

Инструментальная диагностика

Фиброз сосудистой стенки и ее ригидность можно обнаружить при УЗИ крупных сосудов [31]. УЗИ сердца позволяет выявить как ранние изменения миокарда — развитие диастолической дисфункции и гипертрофии, так и присоединяющееся клапанное поражение с признаками кальцификации фиброзного кольца митрального клапана и/или хорд аортального клапана, приводящее к развитию стеноза клапанов или их недостаточности во второй декаде жизни [17, 31]. На ЭКГ обнаруживают удлинение QT, признаки транзиторной ишемии миокарда, перенесенных инфарктов [31]. С целью верификации зон ишемии и перенесенных инсультов показано проведение МРТ головного мозга в сосудистом режиме [25].

При УЗИ суставов могут быть выявлены признаки дисплазии и эрозии хряща, при рентгенографии тазобедренных суставов пациента с остеоартритом — признаки эрозии хряща, субхондральный склероз, кисты и краевые остеофиты [2]. При проведении компьютерной томографии

и денситометрии обнаруживается снижение минеральной плотности костей с более выраженным остеопорозом на концах трубчатых костей. Возможно формирование аваскулярных некрозов, в том числе головки бедренной кости, резорбция дистальных концов ключиц, истончение и переломы ребер, расширение швов черепа и длительная персистенция родничков (до 9 лет). Описаны фокальные кортикальные дефекты, обнаруживаемые при рентгенографии длинных трубчатых костей [29], кальцификаты вокруг суставов (обнаруживаются приблизительно в 40% случаев), сгибательные контрактуры межфаланговых суставов кистей [1, 5, 34]. Кальцификаты являются гидроксипатитами, близкими по составу к содержащимся в костной ткани [34]. Костный возраст пациентов может быть различен, он может соответствовать паспортному, но также возможно отставание или опережение [2].

Проведение аудиограммы необходимо для установления снижения слуха; как правило, диагностируется низкочастотная кондуктивная тугоухость [27].

Терапия прогерии

Коррекция симптомов, ассоциированных с прогерией

Эта терапия, направленная на повышение качества жизни пациентов и замедление прогрессирования заболевания за счет снижения выраженности атеросклеротических изменений, поддержания деятельности сердечно-сосудистой системы, объема движений в суставах.

Для коррекции массо-ростового дефицита возможно применение гормона роста, что приводит к увеличению окончательного роста на 10%, а массы тела — на 50% [17]. Кроме того, рекомендован рацион с повышенной калорийностью, частым приемом пищи малыми порциями. Для повышения калорийности рациона в блюда добавляют растительные масла, авокадо, сухое молоко, орехи, сыр. Также возможно использование специализированных (высококалорийных) смесей, напитков или добавок для перекусов [2].

Для коррекции синдрома сухого глаза и профилактики кератита применяют препараты искусственной слезы. На ночь возможно использование специальных повязок для сна, предотвращающих открывание глаз во сне [2].

Дети с прогерией должны чаще посещать стоматолога. Необходима профилактика кариеса и пародонтоза. Помимо стандартных гигиенических процедур, показано использование зубных паст с повышенным содержанием фтора, а также дополнительное профилактическое фторирование зубов [2]. При скученности зубов, неправильном прорезывании или образовании ущемления десен возможно проведение экстракции здоровых зубов [2].

Возможен прием низких доз аспирина (2–3 мг/кг) ежедневно или в режиме через день для профилактики тромбообразования [2].

Дискутируется необходимость применения статинов. Как монотерапия препараты этого класса показаны только при нарушениях липидного обмена. Проводятся исследования эффективности комбинированной терапии, включающей лонафарниб (ингибитор фарнезилтрансферазы), золедроновую кислоту (бисфосфонат) и парвастатин [35–37]. По предварительным данным, такая терапия приводит к увеличению продолжительности жизни, увеличению минеральной плотности костей, но не значимой динамике по поражению сердечно-сосудистой системы [40].

Нарушение минерального обмена, проявляющееся остеопорозом и внескелетными кальцификатами, корректируется применением бисфосфонатов [29].

Физиотерапия используется для облегчения боли, увеличения объема движений при тугоподвижности суставов, остеоартрите, остеолитических поражениях крупных суставов [2]. При необходимости должна быть выполнена ортопедическая коррекция с использованием приспособлений для облегчения передвижения (ходунки, трости, инвалидные кресла), а также ортезов для позиционной коррекции контрактур. Оперативное лечение контрактур рассматривают как крайний вариант терапии в связи с тяжестью основного заболевания, поражением сердечно-сосудистой системы, техническими сложностями проведения анестезиологического пособия [2]. Для повышения мобильности суставов и профилактики контрактур показаны кинезиотерапия и/или лечебная физкультура, включая плавание. Проводятся упражнения для увеличения объема движений, мягкого растяжения мышц. Занятия в бассейне детей с прогерией имеют некоторые особенности. В связи с дефицитом подкожно-жировой клетчатки пациентам сложнее удерживаться на воде, температура воды 28–30 °C ощущается пациентами как экстремально холодная. Поэтому занятия рекомендовано проводить в специальных поддерживающих приспособлениях для плавания в теплом бассейне [2].

Патогенетическая терапия

Ингибиторы фарнезилтрансферазы. Для ингибирования превращения преламина А в ламин А (в случае прогерии — преламина А в прогерин) на этапе фарнезилирования был разработан препарат лонафарниб (lonafarnib). Исследования ингибитора фарнезилазы на лабораторных мышах показали сходные результаты, свидетельствующие об эффективности препарата [38, 39]. В 2-летнем клиническом исследовании получены положительные результаты терапии, свидетельствующие о замедлении скорости пульсовой волны, увеличении плотности стенки сонной артерии (ультразвуковые исследования), снижении частоты инсультов, головных болей и судорог [28, 36]. Однако терапия привела к увеличению продолжительности жизни пациентов всего на 1,6 года. Поэтому в настоящий момент продолжают исследования эффективности комбинированной терапии лонафарнибом и статинами (парвастатин) [40], а также лонафарнибом и бисфосфонатами (золедронат) [37]. Любое сочетание препаратов, содержащее ингибитор фарнезилтрансферазы, приводит к правильной реорганизации генома в интерфазном ядре [41].

Иммуносупрессоры. В числе препаратов с таким механизмом действия у больных с прогерией применяют рапамицин и сульфорафан. Рапамицин повышает выведение прогерина за счет аутофагии [42]. Кроме того, под действием рапамицина в культуре фибробластов пациентов с прогерией происходит восстановление формы ядра [42]. Сульфорафан — препарат растительного происхождения с похожим механизмом действия — также активирует элиминацию прогерина за счет работы протеосом и активации процесса аутофагии [43]. Продемонстрирован успешный пример комбинированной терапии производного рапамицина (эверолимуса) и ингибитора фарнезилтрансферазы (лонафарниба) в исследовании фазы I/II (NCT02579044), в котором приняли участие 80 пациентов с прогерией. Комбинированная терапия показала (исследование завершено в декабре 2021 г.) эффективность в правильном позиционировании хромосом на периферии ядра и прикреплении теломер к цитоскелету ядра [41].

Ингибиторы N-ацетилтрансферазы-10 (NAT 10). Использование ингибитора NAT 10 — ремоделина (remodelin) — это альтернативная стратегия для лечения ламинопатий и старения. Исследования на клеточных линиях пациентов с прогерией показали, что ремоделин за счет ингибирования NAT 10, субстратом которой является тубулин, реорганизует микротрубочки, восстанавливая таким образом структуру ядра и организацию хроматина [10, 44]. Показано также, что ремоделин восстанавливает ядерно-цитоплазматический транспорт через ядерные поры, в частности транспорт в ядро клетки белка транспортина-1 (TNPO-1). Этот процесс играет важную роль в поддержании скорости роста и делении клетки [45]. В настоящее время продолжаются исследования влияния ремоделина на экспрессию генов и его потенциальных терапевтических эффектов на моделях мышей с прогерией [44], а также на клеточных линиях фибробластов пациентов с прогерией [10].

Ретиноиды. Положительный эффект применения витамина А впервые продемонстрировали J. Swift и соавт. (2013) на модели клеточных линий [10]. Было установлено, что транскрипция ламина А при применении витамина А / ретиноидов увеличивалась. Позже было показано, что промотор гена *LMNA* содержит нуклеотидную последовательность RARE (retinoic acid responsive element), способную взаимодействовать с ретиноевой кислотой, в результате чего происходит усиление транскрипционной активности [46]. Также была исследована роль витамина А в форме карбоновой кислоты (полностью транс-ретиноевой кислоты — alltrans retinoic acid; ATRA), приводящей по механизму отрицательной регуляции к снижению продукции прогерина в культуре фибробластов [46]. Показаны эффективность и синергизм ATRA и рапамицина в модели культуры фибробластов, применение которых приводило к снижению продукции прогерина, восстановлению формы ядра (под влиянием ATRA) и структуры хроматина (под влиянием рапамицина) [46]. В исследованиях на культуре фибробластов N. Kubben и соавт. показано, что ретиноиды позволяют уменьшить возрастные изменения в фибробластах кожи пациентов с прогерией за счет снижения экспрессии ламина А, а следовательно, и прогерина. Снижение накоплений приводит к замедлению процессов старения [47].

Витамин D. Исследование R. Kreienkamp и соавт. показало [48], что в клетках пациентов с синдромом Хатчинсона – Гилфорда при накоплении прогерина снижается уровень экспрессии рецептора витамина D и факторов репарации ДНК (BRCA1 и 53BP1). Эти патологические изменения восстанавливаются при введении $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Применение витамина D положительно влияет на морфологию ядерной мембраны (увеличивает ее жесткость), поддерживает процессы репарации ДНК и снижает темпы преждевременного старения [48]. Важным было открытие ключевой роли $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ / рецептора витамина D в регуляции экспрессии гена *LMNA*, так же как и экспрессии факторов репарации (BRCA1 и 53BP1) [48]. Кроме того, показано, что $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ снижает продукцию прогерина в клетках пациентов с прогерией [48]. Таким образом, витамин D можно признать потенциально эффективным для лечения прогерии и других ламинопатий, сопровождающихся дефицитом экспрессии рецептора витамина D, и для заболеваний, в основе патогенеза которых лежит нарушение морфологии ядерной мембраны и репарации ДНК. Перспективным считается применение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и для приостановления накопления прогерина при процессах физиологического старения [48].

Ингибиторы янус-киназ. Анализ генов, ассоциированных с развитием основных проявлений прогерии (атеросклероз, артрит, алопеция и липодистрофия), выявил 17 генов, связанных со всеми четырьмя патологиями, 14 из которых были связаны с сигнальным путем JAK1/2-STAT1 [49]. В этой связи была проверена гипотеза об эффективности барицитиниба (ингибитор янус-киназы 1 и 2) в культуре фибробластов пациентов с прогерией [49]. Применение барицитиниба увеличивало скорость роста пациентов, уменьшало накопление прогерина и снижало продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов IL-4, 6, 18 и фактора некроза опухоли альфа). Полученные результаты показали, что чрезмерная активация сигнального пути JAK-STAT опосредует преждевременное старение, а его ингибирование может оказаться полезным для лечения больных с прогерией [49].

Нейрональный пептид Y (neuropeptide Y, низкомолекулярный нейропептид) предназначен для лечения дефицита питания, острых стрессовых расстройств или посттравматических стрессовых расстройств у людей. Исследования нейропептида Y на клеточной линии фибробластов показали, что он снижает экспрессию прогерина, стимулирует процессы аутофагии, повышает процессы репарации ДНК *in vitro* [50].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

О пациенте: девочка Б., родилась и проживает в Республике Казахстан. В настоящий момент (июнь 2022) пробанду 9 лет 6 мес. Девочка от третьей, нормально протекавшей беременности (предыдущие завершены медицинским абортom), родилась путем кесарева сечения с массой тела 3650 г, длиной тела 53 см, APGAR — 7/86. Родители здоровы (не имеют хронических соматических заболеваний и признаков прогерии), брак не родственник, наследственность не отягощена по врожденным порокам развития, многофакторным и хромосомным заболеваниям до 3-го поколения.

С рождения на спине и животе кожа была истонченной, но плотной, гладкой и выглядела как после ожога. На ногах и ягодицах кожа была уплотнена, утолщена и выглядела как «апельсиновая корка». При осмотре педиатром был заподозрен дерматомиозит/склеродермия. Ребенок был госпитализирован в стационар (г. Алматы) в возрасте 2,5 мес. На момент госпитализации масса тела составляла 5 кг, длина тела — 59 см (согласно критериям ВОЗ, рост — 61,4 перцентиль / z-score 0,29; масса тела — 23,6 перцентиль / z-score -0,72; масса тела / рост — 9,8 перцентиль / z-score -1,3; ИМТ — 14,4 кг/м² / z-score -1,21). У девочки имелись склеродермоподобные изменения кожи нижних конечностей, живота и спины и ограничение движений в коленных, тазобедренных суставах вследствие уплотнения и иммобилизации кожи. Изменения лица включали истончение носа, микростирию, тонкие губы и бедную мимику (рис. 2).

При обследовании не было обнаружено признаков поражения внутренних органов, повышения концентрации воспалительных маркеров в сыворотке крови (СОЭ, С-реактивный белок, антинуклеарный фактор), кроме незначительного повышения концентрации ревматоидного фактора. На основании клинической картины был установлен диагноз «системная склеродермия» и инициирована терапия системными кортикостероидами (метипред) и гидроксихлорохином с дальнейшей сменой гидроксихлорохина на метотрексат. На фоне терапии отмечены уменьшение плотности кожи и подлежащих тканей, увеличение объема движений в суставах. Вместе с тем во втором полугодии жизни сохранялось истончение

Рис. 2. Девочка Б., возраст 2 мес. Первые симптомы и признаки прогерии

Fig. 2. Girl B., 2 months. First manifestations and signs of progeria



Примечание. А — склеродермоподобные изменения кожи нижних конечностей, сопровождавшиеся ограничением движений в коленных суставах; Б — истончение спинки носа, бледность носогубного треугольника, тонкая верхняя губа.
Источник: из архива семьи.

Note. A — scleroderma-like changes of the skin of lower limbs associated with restriction of movement in knee joints; B — nasal dorsum thinning, paleness of nasolabial triangle, thin upper lip.

Source: from family archive.

черт лица, отмечены формирование выступающих лобных бугров, начало алопеции (рис. 3). В возрасте 1,5 лет была выявлена ониходистрофия и началось выпадение волос, к двум годам развилась тотальная алопеция с потерей бровей и ресниц, отмечены отставание в росте и выраженный дефицит массы тела. По мере прогрессирования заболевания к возрасту 3 года 5 мес происходило нарастание кожного процесса, дефицита массы и отставания

Рис. 3. Девочка Б. Прогрессирование фенотипических проявлений прогерии ко второму полугодю жизни (на фото ребенку 6,5 мес)

Fig. 3. Girl B. Progression of progeria phenotypic manifestations in the second half year (the child is 6.5 months old on the photo)



Примечание. Истонченные спинка, кончик и крылья носа, выступающие лобные бугры, тонкие губы.

Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2021.

Note. Nasal dorsum, nose tip and alae thinning, frontal bossing, thin lips.

Source: Buchinskaya N.V. et al., 2021.

в росте, но не было обнаружено поражения внутренних органов (по данным ультразвуковой диагностики), воспалительной или аутоиммунной активности (рис. 4).

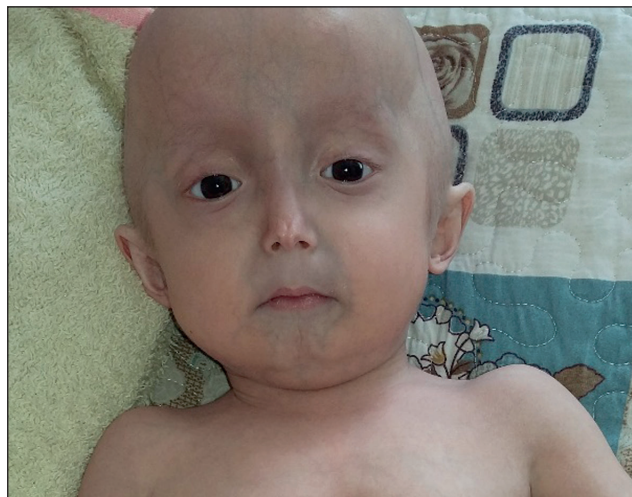
В возрасте 4 лет в связи с неэффективностью базисной терапии проведена пульс-терапия метилпреднизолоном, продолжено введение метотрексата и инициирована терапия ритуксимабом. Диагноз: «Смешанное заболевание соединительной ткани: системная склеродермия, распространенная форма. Ювенильный идиопатический артрит. Соматогенный нанизм». Показатели физического развития в возрасте 4 лет: масса тела — около 9,5 кг, рост — 87 см, ИМТ — 12,6 кг/м² (согласно критериям ВОЗ: рост — z-score -3,66; масса тела — z-score -3,96; масса тела / рост — 0,4 перцентиль / z-score -2,64; ИМТ 12,6 кг/м² / z-score -2,25). На фоне лечения за год отмечены прибавка в массе тела (+1 кг), в росте (+3 см), а также положительные изменения состояния кожи. В возрасте 4 лет 9 мес по данным рентгенологического исследования кистей костный возраст составил 2 года.

В возрасте 5 лет девочка впервые осмотрена генетиком, проведено кариотипирование: кариотип 46,XX — нормальный женский, но в 15% клеток выявлена нестабильность хромосом. По клинической картине был предположен диагноз «прогерия», в связи с чем отменена базисная иммуносупрессивная терапия. В течение одного года после отмены лечения развились контрактуры мелких суставов кистей и стоп, ограничение движений в коленных суставах, кожа продолжила истончаться, сохранялись дефицит массы тела, алопеция и низкорослость. К 6 годам рост составлял 93 см, масса тела — 11,5 кг, ИМТ — 13,3 кг/м² (рис. 5, 6). Интеллектуальное развитие соответствовало возрасту, отмечалось некоторое опережение по сравнению со сверстниками — по заключению лечащего врача и опроснику IQ для детей.

В возрасте 6 лет 4 мес проведено молекулярно-генетическое исследование — таргетное секвенирование гена *LMNA* (по Сэнгеру): выявлен ранее описанный вариант в экзоне 11 гена *LMNA* (c.1824C>T,

Рис. 4. Девочка Б. Прогрессирование проявлений прогерии к возрасту 3 лет 5 мес

Fig. 4. Girl B. Progression of progeria manifestations by the age of 3 years 5 months



Примечание. Практически тотальная алопеция с отсутствием бровей и ресниц. Выраженный венозный рисунок в области лобных бугров, переносицы, носогубного треугольника. Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2021.

Note. Almost total alopecia with no eyebrows or eyelashes. Intense venous pattern on frontal tubers, nasal dorsum, nasolabial triangle. Source: Buchinskaya N.V. et al., 2021.

Рис. 5. Девочка Б. Прогрессирование проявлений прогерии к возрасту 5 лет 7 мес

Fig. 5. Girl B. Progression of progeria manifestations by the age of 5 years 7 months



Примечание. Истончение и атрофия кожи и подкожно-жировой клетчатки в динамике, дефицит массы и отставание в росте, тотальная алопеция. Источник: Бучинская Н.В. и соавт., 2021.

Note. Skin and subcutaneous adipose tissue thinning and atrophy over time, weight deficit, growth retardation, and total alopecia. Source: Buchinskaya N.V. et al., 2021.

rs58596362) в гетерозиготном состоянии, активирующий криптогенный сайт сплайсинга в экзоне 11 гена *LMNA*, что приводит к образованию белка, делетирующего 50 аминокислот вблизи терминального С-конца (p.Gly608Gly, NM_170707.3). Данный вариант описан как патогенный и являющийся причиной синдрома прогерии. Молекулярно-генетическое исследование родителей пробанда не проводилось.

В возрасте 6 лет 10 мес впервые произошло транзиторное нарушение мозгового кровообращения. Ребенок был госпитализирован. Выписана с диагнозом: «Прогерия (детская форма синдрома Хатчинсона – Гилфорда). Преходящее нарушение мозгового кровообращения». В возрасте 7 лет девочка пошла в общеобразовательную школу, до настоящего времени успешно учится.

В возрасте 8 лет 8 мес госпитализирована в детскую городскую клиническую больницу по месту жительства с жалобами на онемение рук и ног, больше справа, головные боли, боли в области сердца. При осмотре (по данным медицинской документации): девочка с дефицитом роста и массы тела, имеет деформацию грудной клетки. Черты лица заострены, выступающие лобные бугры, микрогнатия. Склеродермоподобные изменения кожи лица, бедность мимики. Тотальная алопеция. Атрофические изменения дермы, подкожно-жировой клетчатки конечностей. Кожа морщинистая, истончена, выраженный венозный рисунок. На нижних конечностях и в нижней части туловища кожа резко уплотнена, натянута, не собирается в складку, спаяна

Рис. 6. Девочка Б. Прогрессирование проявлений прогерии к возрасту 5 лет 10 мес

Fig. 6. Girl B. Progression of progeria manifestations by the age of 5 years 10 months



Примечание. Дальнейшее нарастание дефицита подкожно-жировой клетчатки, развитие контрактур мелких суставов кисти, ониходистрофия. Источник: Бучинская Н.В. и соавт. 2021.

Note. Further subcutaneous adipose tissue thinning, development of hand's small joints contractures, onychodystrophy. Source: Buchinskaya N.V. et al., 2021.

с подлежащими тканями, поверхность кожи блестящая. В результате атрофии подкожно-жировой клетчатки при пальпации отмечаются бугристость и болезненность. Местная температура не изменена. Ногти на пальцах стоп атрофированы. Имеется ограничение движений в коленных и тазобедренных суставах за счет фиброно-склеротических изменений без признаков воспалительной активности. Контрактуры коленных, голеностопных и межфаланговых суставов кистей рук. Ходит самостоятельно. Деформация грудной клетки по типу воронкообразной. Отмечается одышка при физической нагрузке. Сатурация — 97%. Артериальное давление — 100/50 мм рт. ст. В легких аускультативно дыхание везикулярное. Верхушечный толчок в 5-м межреберье, разлитой. Границы относительной сердечной тупости: правая — по правому краю грудины, левая — влево от срединно-ключичной линии на 1 см, верхняя — третье ребро. Аускультативно сердечные тоны ритмичные, приглушены. При пальпации печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. В клиническом анализе крови лейкоцитоз — до $14,6 \times 10^9/\text{л}$ (норма $9-11 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ — 7 мм/ч (норма 4–15 мм/ч). В биохимическом анализе крови С-реактивный белок — 0,4 мг/л (норма < 5 мг/л), ревматоидный фактор отрицательный. Концентрация билирубина, глюкозы, холестерина и триглицеридов сыворотки крови, а также активность аламинотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в пределах референсных значений. Протромбиновое время — 13,8 с (норма 9–15 с), протромбиновый индекс — 83,3 (норма 78–130), МНО — 1,11 (норма 0,8–1,2), концентрация фибриногена — 1,84 г/л (норма 2–4 г/л), АЧТВ — 35,9 с (норма 25,4–36,9 с). С возраста 8 лет 8 мес и до настоящего момента (9 лет 6 мес) получает антиагрегант (ацетилсалициловая кислота + магнезия гидроксид 75 мг по 1/3 таб. 1 раз/сут на ночь), периферический вазодилататор (пентоксифиллин 100 мг 1 раз/сут, курсами по 3 нед, 3–4 курса в год), для улучшения метаболизма миокарда и нейросенсорных органов в условиях ишемии — триметазидин (20 мг/сут), а также неселективный адреноблокатор (карведилол 2,1 мг/сут).

В возрасте 9 лет 5 мес состояние девочки относительно стабильное. В клинической картине превалирует кардиальный синдром — тахикардия до 150/мин, приступы которой сопровождаются рвотой, головной болью

и носовыми кровотечениями, а также повышение артериального давления до 130–140 мм рт. ст. Параметры физического развития за последний год практически не изменились: масса тела девочки составляет 12,5 кг, рост — 106 см, ИМТ — $11,1 \text{ кг}/\text{м}^2$. По данным УЗИ крупных артерий верхних конечностей — подключичная, подмышечная, плечевая, локтевая и лучевая артерии обеих верхних конечностей проходимы, кровоток магистрального типа, скоростные показатели в пределах нормы, симметричные. Признаков спектрального расширения потока не выявлено. Комплекс интима-медиа с дифференцировкой на слои. Глубокие и поверхностные вены не расширены, проходимы, поток монофазный. Геометрия исследованных сосудов не изменена. Лучевая артерия с обеих сторон: линейная скорость кровотока — 34 см/с, локтевая справа — 54 см/с, слева — 42 см/с. В артериях ладонных дуг линейная скорость кровотока справа — 34 см/с, слева — 24 см/с. Заключение: снижение скоростных показателей. УЗИ вен нижних конечностей — патологии не выявлено. При капилляроскопии: капилляры пальцев мелкие, истонченные, деформированы. Отмечается внутрикапиллярная агглютинация эритроцитов. Обильное разрастание соединительной ткани и выраженная отечность мягких тканей пальцев.

Временная шкала

Динамика симптомов заболевания в соотношении с применяемой терапией представлена на рис. 7.

Мнение матери пациента

При приеме иммуносупрессоров не отмечала резкого ухудшения общего состояния ребенка по кожному процессу и поражению суставов. Вместе с тем отметила прибавку в росте после введения ритуксимаба.

ОБСУЖДЕНИЕ

Девочка с врожденным склеродермоподобным кожным синдромом, с вовлечением в процесс суставов (контрактуры), без системной воспалительной активности, без антинуклеарного фактора и специфических для склеродермии антител имела положительный эффект от системной глюкокортикостероидной и иммуносупрессивной терапии. Круг дифференциальной диагностики включал врожденную склеродермию, склеродермоподобные заболевания и прогерия. Ошибочная трактовка

Рис. 7. Динамика симптомов заболевания в соотношении с применяемой терапией

Fig. 7. Dynamics of disease symptoms according to the used treatment



диагноза при прогерии может объясняться редкостью и малоизвестностью патологии. Склеродермоподобные изменения в первые месяцы жизни являются редким, но характерным проявлением прогерии [18, 22]. Однако ювенильная форма системной склеродермии — более распространенная нозология, при которой кожные проявления являются наиболее типичным симптомом в детском возрасте, а поражение внутренних органов (легких, почек и сердечно-сосудистой системы) возникает в более поздние сроки [51].

Опубликованы работы, обосновывающие целесообразность применения противоревматических генно-инженерных биологических препаратов у больных с прогерией, в частности барицитиниба [49] и тоцилизумаба [52], за счет нейтрализации провоспалительного цитокина IL-6. В этой связи неправильная первоначальная трактовка диагноза позволила оценить эффективность противоревматической терапии при прогерии в клинической ситуации. На фоне проводимой терапии (гормональная терапия, метотрексат, ритуксимаб) у девочки отмечено увеличение массы тела, роста, а также положительная динамика склеродермоподобных изменений кожи, увеличение объема движений в суставах и уменьшение болевого синдрома.

Интеллект и память у детей с прогерией не страдают [2, 4]. Описанная нами пациентка имеет нормальный интеллект и хорошую память, обучается в обычной школе. Наибольшее отрицательное влияние на качество жизни детей с прогерией оказывают низкочастотная кондуктивная тугоухость, ранние инфаркты миокарда и инсульты [5]. Девочка к 7 годам перенесла транзиторную ишемическую атаку, что также соответствует ранее опубликованным сведениям [1, 2, 4], но не имеет тугоухости и не переносила инфаркт миокарда до возраста 9 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогерия — крайне редкое заболевание, не являющееся «стандартным» в круге дифференциальной диагностики при ранней манифестации системной ревматической патологии. Клинический случай наглядно демонстрирует необходимость распространения знаний о редкой наследственной патологии среди врачей различных специальностей для своевременной диагностики и коррекции терапии согласно нозологии. Но в описанном случае ошибочный диагноз системной склеродермии у ребенка позволил получить информацию об эффективности системной стероидной и иммуносупрессивной терапии и выявил необходимость рассмотрения других подходов к терапии уже известной нозологии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От законного представителя ребенка (от матери) получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию описания клинического случая, медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) и изображений пациента в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания 30.01.2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Agarwal US, Sitaraman S, Mehta S, Panse G. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010;76(5):591. doi: <https://doi.org/10.4103/0378-6323.69094>
2. *The Progeria Handbook. A guide for families and health providers of children with progeria*. Gordon LB, ed. The

INFORMED CONSENT

The legal representative (mother) has signed written voluntary informed consent on publication the clinical case description, medical data (results of diagnosis, treatment and observation) and patient's images in medical journal, electronic version included (signed on 30.01.2022).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Подготовка материалов рукописи выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

FINANCING SOURCE

The preparation of manuscript materials was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301, 20.04.2022).

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ВКЛАД АВТОРОВ

Все авторы внесли существенный вклад в концепцию, написание, доработку или исправление рукописи, окончательное утверждение для публикации и ответственность за целостность всех частей рукописи.

Н.В. Бучинская — литературный обзор, написание черновика статьи.

А.Ж. Ахенбекова, А.А. Бугыбай — сбор клинического материала, проведение исследований, описание клинического случая.

М.М. Костик — концепция статьи, установление диагноза, финальная проверка статьи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

All authors have made significant contribution to the concept, writing, revision, and editing the manuscript, approving the final version for publication, and responsibility for the manuscript integrity.

Natalia V. Buchinskaya — literature review, writing the draft.

Aida Zh. Akhenbekova, Aliya A. Bugybay — clinical material collection, conducting the studies, clinical case description.

Mikhail M. Kostik — manuscript concept, diagnosis, final verification of the manuscript.

ORCID

Н.В. Бучинская

<https://orcid.org/0000-0002-2335-3023>

А.Ж. Ахенбекова

<https://orcid.org/0000-0002-8329-4088>

А.А. Бугыбай

<https://orcid.org/0000-0002-7767-2900>

М.М. Костик

<https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>

Progeria Research Foundation; 2010. Available online: www.progeriaresearch.org/assets/files/PRFhandbook_0410.pdf. Accessed on July 01, 2022.

3. Hutchinson J. Case of congenital absence of hair, with atrophic condition of the skin and its appendages, in a boy whose mother

had been almost wholly bald from alopecia areata from the age of six. *Lancet*. 1886;1:923.

4. Gonzalo S, Kreienkamp R, Askjaer P. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a premature aging disease caused by LMNA gene mutations. *Ageing Res Rev*. 2017;33:18–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.007>

5. Gordon LB, Brown WT, Collins FS. Hutchinson-Gilford progeria syndrome. 2003 Dec 12 [Updated 2019 Jan 17]. In: *GeneReviews [Internet]*. Adam MP, Ardinger HH, Pafon RA, et al., eds. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.

6. Gonzalo S, Coll-Bonfill N. Genomic instability and innate immune responses to self-DNA in progeria. *Geroscience*. 2019;41(3):255–266. doi: <https://doi.org/10.1007/s11357-019-00082-2>

7. Фофанова О.В. Синдром Гетчинсона-Гилфорда (прогерия) // *Проблемы эндокринологии*. — 1995. — Т. 41. — № 4. — С. 24–26. — doi: <https://doi.org/10.14341/probl11459> [Fofanova OV. Syndrome Hutchinson-Gilford (progeria). *Problems of Endocrinology*. 1995;41(4):24–26. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14341/probl11459>]

8. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*. 2006;312(5776):1059–1063. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1127168>

9. Burke B, Stewart CL. Functional architecture of the cell's nucleus in development, aging, and disease. *Curr Top Dev Biol*. 2014;109:1–52. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397920-9.00006-8>

10. Swift J, Ivanovska IL, Buxboim A, et al. Nuclear Lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation. *Science*. 2013;341(6149):1240104. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1240104>

11. Martins F, Souza J, Pereira CD, et al. Nuclear envelope dysfunction and its contribution to the aging process. *Aging Cell*. 2020;19(5):e13143. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.13143>

12. Vahabikashi A, Adam SA, Medalia O, Goldman RD. Nuclear lamins: Structure and function in mechanobiology. *APL Bioeng*. 2022;6(1):011503. doi: <https://doi.org/10.1063/5.0082656>

13. Gordon LB, Shapell H, Massaro J, et al. Association of Lonafermin treatment vs no treatment with mortality rate in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA*. 2018;319(16):1687–1695. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3264>

14. Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(24):8963–8968. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0402943101>

15. Prokocimer M, Barkan R, Gruenbaum Y. Hutchinson-Gilford progeria syndrome through the lens of transcription. *Aging Cell*. 2013;12(4):533–543. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.12070>

16. Hutchinson-gilford progeria syndrome; HGPS. In: *OMIM® Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders*. Updated June 4, 2022. Available online: <https://omim.org/entry/176670>. Accessed on July 02, 2022.

17. Merideth MA, Gordon LB, Clauss S, et al. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *NEJMoa*. 2008;358(6):592–604. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706898>

18. Sevenants L, Wouters C, De Sandre-Giovannoli A, et al. Tight skin and limited joint movements as early presentation of Hutchinson-Gilford progeria in a 7-week-old infant. *Eur J Pediatr*. 2005;164(5):283–286. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-005-1635-x>

19. Zhang J, Lian Q, Zhu G, et al. A human iPSC model of Hutchinson Gilford Progeria reveals vascular smooth muscle and mesenchymal stem cell defects. *Cell Stem Cell*. 2011;8(1):31–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2010.12.002>

20. Rork JF, Huang JT, Gordon LB, et al. Initial cutaneous manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(2):196–202. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12284>

21. Huang S, Liang Y, Wu W, et al. Analysis of a case with typical Hutchinson-Gilford progeria syndrome with scleroderma-like skin changes and review of literature. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2014;52(2):112–116.

22. Erdem N, Güneş AT, Avci O, Osma E. A case of Hutchinson-Gilford progeria syndrome mimicking scleroderma in early infancy. *Dermatology*. 1994;188(4):318–321. doi: <https://doi.org/10.1159/000247175>

23. Stevens AM, Torok KS, Li SC, et al. From immunopathogenesis of juvenile systemic sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:1352. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01352>

24. Gordon CM, Gordon LB, Snyder BD, et al. Hutchinson-Gilford progeria is a skeletal dysplasia. *J Bone Miner Res*. 2011;26(7):1670–1679. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.392>

25. Ullrich NJ, Gordon LB. Chapter 18 — Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:249–264. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62702-5.00018-4>

26. Domingo DL, Trujillo MI, Council SE, et al. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: oral and craniofacial phenotype. *Oral Dis*. 2009;15(3):187–195. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01521.x>

27. Guardiani E, Zalewski C, Brewer C, et al. Otologic and audiology manifestations of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Laryngoscope*. 2011;121(10):2250–2255. doi: <https://doi.org/10.1002/lary.22151>

28. Gordon LB, Massaro J, D'Agostino RB Sr, et al. Impact of farnesylation inhibitors on survival in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*. 2014;130(1):27–34. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008285>

29. Cleveland RH, Gordon LB, Kleinman ME, et al. A prospective study of radiographic manifestations in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Pediatr Radiol*. 2012;42(9):1089–1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s00247-012-2423-1>

30. Gordon LB, Harten IA, Patti ME, Lichtenstein AH. Reduced adiponectin and HDL cholesterol without elevated C-reactive protein: clues to the biology of premature atherosclerosis in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *J Pediatr*. 2005;146(3):336–341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.10.064>

31. Prakash A, Gordon LB, Kleinmann M, et al. Cardiac abnormalities in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):326–334. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.5235>

32. Silvera VM, Gordon LB, Orbach DB, et al. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Am J Neuroradiol*. 2013;34(5):1091–1097. doi: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3341>

33. Jung HL, Coffinier C, Choe Y, et al. Regulation of prelamin A but not lamin C by miR-9, a brain-specific microRNA. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(7):E423–E431. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1111780109>

34. Gordon CM, Cleveland RH, Baltrusaitis K, et al. Extraskelatal Calcifications in Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome. *Bone*. 2019;125:103–111. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.008>

35. Varela I, Pereira S, Ugalde AP, et al. Combined treatment with statins and aminobisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med*. 2008;14(7):767–772. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1786>

36. Gordon LB, Kleinman ME, Miller DT, et al. Clinical trial of a farnesyltransferase inhibitor in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(41):16666–16671. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1202529109>

37. Study of Zoledronic Acid, Pravastatin, and Lonafermin for Patients With Progeria. In: *U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov*. Available online: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00916747>. Accessed on July 02, 2022.

38. Fong LG, Frost D, Meta M, et al. A protein farnesyltransferase inhibitor ameliorates disease in mouse model of progeria. *Science*. 2006;311(5767):1621–1623. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1124875>

39. Yang SH, Meta M, Qiao X, et al. A farnesyltransferase inhibitor improves disease phenotypes in mice with a Hutchinson-Gilford progeria syndrome mutation. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2115–2121. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI28968>

40. Gordon LB, Kleinman ME, Massaro J, et al. Clinical trial of protein farnesylation inhibitors lonafermin, pravastatin,

- tatin and zoledronic acid in children with Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Circulation*. 2016;134(2):114–125. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022188>
41. Bikkul MU, Clements CS, Godwin LS, et al. Farnesyltransferase inhibitor and rapamycin correct aberrant genome organization and decrease DNA damage respectively in Hutchinson-Gilford progeria syndrome fibroblasts. *Biogerontology*. 2018;19(6):579–602. doi: <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9758-4>
42. Cao K, Graziotto JJ, Blair CD, et al. Rapamycin reverses cellular phenotypes and enhances mutant protein clearance in Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells. *Sci Transl Med*. 2011;3(89):89ra58. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002346>
43. Gabriel D, Roedel D, Gordon LB, Djabali K. Sulforaphane enhances progerin clearance in Hutchinson-Gilford progeria fibroblasts. *Aging Cell*. 2015;14(1):78–91. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.12300>
44. Larrieu D, Britton S, Demir M, et al. Chemical inhibitor of NAT10 corrects defects of laminopathies cells. *Science*. 2014;344(6183):527–532. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1252651>
45. Larrieu D, Vive E, Robson S, et al. Inhibition of the acetyltransferase NAT10 normalizes progeric and aging cell by rebalancing the Transportin-1 nuclear import pathway. *Sci Signal*. 2018;11(537):eaar5401. doi: <https://doi.org/10.1126/scisignal.aar5401>
46. Pellegrini C, Columbaro M, Capanni C, et al. All-trans retinoic acid and rapamycin normalize Hutchinson Gilford progeria fibroblast phenotype. *Oncotarget*. 2015;6(30):29914–29928. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4939>
47. Kubben N, Brimacombe KR, Donegan M, et al. A high-content imaging-based screening pipeline for the systematic identification of anti-progeroid compounds. *Methods*. 2016;96:46–58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2015.08.024>
48. Kreienkamp R, Croke M, Neumann MA, et al. Vitamin D receptor signaling improves Hutchinson-Gilford progeria syndrome cellular phenotypes. *Oncotarget*. 2016;7(21):30018–30031. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9065>
49. Liu C, Arnold R, Henriques G, Djabali K. Inhibition of JAK-STAT signaling with Baricitinib reduces inflammation and improves cellular homeostasis in progeria cells. *Cells*. 2019;8(10):1276. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8101276>
50. Aveleira CA, Ferreira-Marques M, Cortes L, et al. Neuropeptide Y enhances progerin clearance and ameliorates the senescent phenotype of human Hutchinson-Gilford progeria syndrome cells. *glz280. J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75(6):1073–1078. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz280>
51. Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Juvenile Scleroderma-What has Changed in the Meantime? *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(3):219–225. doi: <https://doi.org/10.2174/1573397114666180423105056>
52. Squarizoni S, Schena E. Interleukin-6 neutralization ameliorates symptoms in prematurely aged mice. *Aging Cell*. 2021;20(1):e13285. doi: <https://doi.org/10.1111/acer.13285>

ПЕРВАЯ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ.

СОВЕТЫ ДЛЯ ТЕХ, КТО ХОЧЕТ ПОМОЧЬ, КОГДА РЕБЕНКУ ПЛОХО, 2-е изд.

Авторы: Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Эфендиева К.Е. и др.
М.: ПедиатрЪ, 2022. — 112 с.

Издание позволит расширить кругозор в области оказания первой помощи пострадавшему и необходимых действий в конкретной сложившейся ситуации. Во втором издании пособия экспертами Союза педиатров России была обновлена информация по алгоритму действий при неотложных состояниях, внесены дополнения согласно отечественным и международным рекомендациям. Издание будет полезно не только родителям, педагогам и медицинским работникам, но и всем читателям с активной жизненной позицией.

Мы надеемся, что, прочитав данную книгу, вы повысите уровень своих знаний и не растеряетесь при оказании первой помощи детям в экстренной ситуации, что позволит спасти жизнь ребенку.



! СКОРО В ПРОДАЖЕ



М.И. Каледа, И.П. Никишина, Т.Н. Пачкория

Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Опыт долгосрочного (9 лет) применения тоцилизумаба у пациентки с ювенильным артритом с системным началом: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Каледа Мария Игоревна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории ревматических заболеваний детского возраста ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Адрес: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А, тел.: +7 (495) 109-29-10, e-mail: kaleda-mi@yandex.ru

Статья поступила: 23.05.2022, принята к печати: 15.06.2022

Обоснование. Ювенильный артрит с системным началом — хроническое заболевание детского возраста, тяжесть которого обусловлена системными проявлениями, высоким риском развития таких осложнений, как синдром активации макрофагов и интерстициальное поражение легких, а также стойкого полиартрита с выраженными функциональными нарушениями. Терапия генно-инженерными биологическими препаратами существенно улучшила прогноз у этих пациентов, однако в реальной клинической практике остается немало вопросов о возможностях успешной коррекции терапии с целью поддержания длительной ремиссии. **Описание клинического случая.** Представлено описание результатов длительного (9 лет) применения тоцилизумаба у пациентки с ранним дебютом ювенильного артрита с системным началом. Показано, что контроль над активностью заболевания может быть достигнут путем коррекции дозы препарата и интервалов между инфузиями. **Заключение.** Тоцилизумаб существенно улучшает жизненный прогноз у пациентов с ювенильным артритом с системным началом при хорошем профиле безопасности такого лечения. **Ключевые слова:** тоцилизумаб, ювенильный артрит с системным началом, дети, нейтропения, клинический случай

Для цитирования: Каледа М.И., Никишина И.П., Пачкория Т.Н. Опыт долгосрочного (9 лет) применения тоцилизумаба у пациентки с ювенильным артритом с системным началом: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2022;21(3):265–272. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2429>

ОБОСНОВАНИЕ

Ювенильный артрит с системным началом (сЮА) является сложным заболеванием неуточненной этиологии с полигенным типом наследования и аутовоспалительным компонентом [1]. Для сЮА характерны фебрильная лихорадка, которая сохраняется в течение не менее 2 нед, артрит, сыпь, серозит, лимфаденопатия

и/или гепатоспленомегалия [1]. В настоящее время сЮА классифицируется Международной лигой ассоциаций ревматологов ILAR (International League of Associations for Rheumatology) как подтип ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) и составляет около 10–20% всех случаев ЮИА [2]. Критерии ILAR для сЮА в последние годы были подвергнуты критике, что послужило основа-

Maria I. Kaleda, Irina P. Nikishina, Tamara N. Pachkoria

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Experience of Long-Term (9 Years) Administration of Tocilizumab in Female Patient with Systemic Onset Juvenile Arthritis: Case Study

Background. Systemic onset juvenile arthritis is a chronic disease of childhood. Its severity is determined by systemic manifestations, high risk of complications, such as macrophage activation syndrome, interstitial lung disease, and persistent polyarthritis with severe functional disorders. Genetically engineered biological drugs administration significantly improves the prognosis in these patients, thus, there are many questions about the possibilities of successful treatment correction in order to maintain long-term remission in real clinical practice. **Clinical case description.** The results of long-term (9 years) administration of tocilizumab in female patient with early onset of systemic onset juvenile arthritis are presented. It has been shown that control over disease activity can be achieved via adjusting the drug dosage and the intervals between infusions. **Conclusion.** Tocilizumab significantly improves prognosis of patients with systemic onset juvenile arthritis at good safety profile of this treatment.

Keywords: tocilizumab, systemic onset juvenile arthritis, children, neutropenia, clinical case

For citation: Kaleda Maria I., Nikishina Irina P., Pachkoria Tamara N. Experience of Long-Term (9 Years) Administration of Tocilizumab in Female Patient with Systemic Onset Juvenile Arthritis: Case Study. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2022;21(3):265–272. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2429>

нием для разработки различными группами экспертов новых классификационных критериев для сокращения сроков верификации диагноза и, как следствие, более раннего назначения терапии [1, 3]. В настоящее время, несмотря на существенное расширение возможностей терапии сЮА, наиболее сложными для курации остаются пациенты не только с такими жизнеугрожающими осложнениями, как синдром активации макрофагов и интерстициальное поражение легких, но также с рано сформировавшимся персистирующим либо рецидивирующим полиартритом [4].

Патогенез сЮА обусловлен нарушениями врожденной иммунной системы, приводящими к активации иммунокомпетентных клеток с выделением провоспалительных интерлейкинов (IL), ведущую роль среди которых играют IL-1 и IL-6 [1]. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие эффекты этих цитокинов, продемонстрировали свою высокую эффективность у больных с сЮА при приемлемом профиле безопасности лечения [5–7]. Тоцилизумаб — гуманизированное моноклональное антитело против рецептора IL-6 — стал первым биологическим препаратом, одобренным для лечения сЮА в Европейском союзе в 2011 г. для применения отдельно или в комбинации с метотрексатом у детей старше 2 лет. В 2012 г. препарат был одобрен для применения при сЮА у детей старше 2 лет в Российской Федерации.

Рандомизированные клинические исследования, на основе результатов которых тоцилизумаб был зарегистрирован для лечения больных с сЮА, проведены на относительно однородной выборке пациентов, поэтому было необходимо изучить тоцилизумаб в реальной клинической практике, в том числе для оценки его эффективности и безопасности при долгосрочном применении. Устойчивая эффективность тоцилизумаба была подтверждена проспективными наблюдательными исследованиями — как зарубежными [8, 9], так и отечественными [10–12]. Однако сохраняют актуальность вопросы об эффективности коррекции схемы терапии после достижения неактивного статуса болезни и об отмене тоцилизумаба, а также безопасности этой терапии при длительном применении. Самым продолжительным рандомизированным клиническим исследованием тоцилизумаба при сЮА было исследование TENDER, продолжавшееся 5 лет. В этом исследовании после 2 лет терапии тоцилизумабом осуществлялась коррекция схемы лечения путем увеличения интервала между инфузиями [13]. В ретроспективном исследовании по материалам национального немецкого регистра BIKER применение тоцилизумаба в среднем охватывало период 4,3 года [14], а в российском исследовании М.М. Костика и соавт. медиана продолжительности лечения тоцилизумабом (с коррекцией режимов введения) составила 27 мес [12]. Опубликованы отдельные клинические наблюдения относительно длительного применения тоцилизумаба у детей с сЮА, однако все они не превышали 2-летнего периода [15, 16]. Краткосрочные результаты (18 мес наблюдения) приводимого нами клинического случая ранее были представлены как иллюстрация возможностей нормализации функционального статуса у пациентки с сЮА после развития полиартрита с множественными контрактурами и существенным ограничением самообслуживания [17]. Однако с практической точки зрения представляет большой интерес возможность дальнейшего многолетнего поддержания достигнутого результата с использованием в качестве инструмента коррекции режима дозирования препарата.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка N, возраст 13 лет, впервые была госпитализирована в тяжелом состоянии с жалобами на регулярные подъемы температуры до фебрильных цифр, боли и ограничение функции практически во всех суставах, продолжительную утреннюю скованность, значительное ограничение самообслуживания, слабость, нарушение опороспособности.

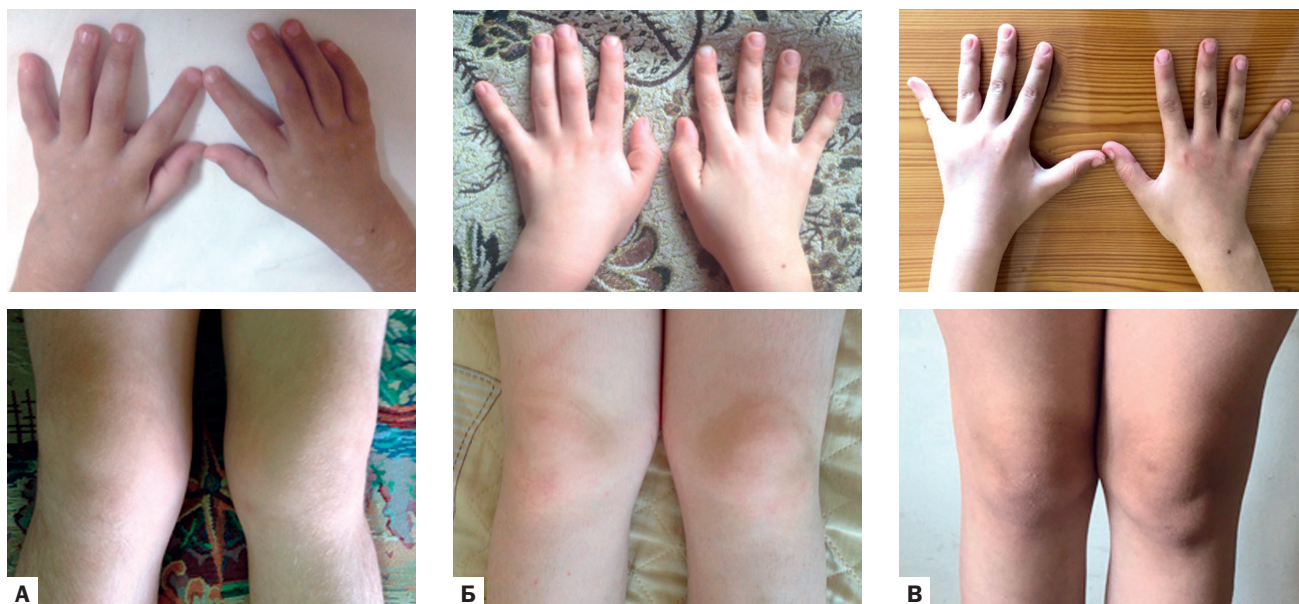
Анамнез болезни. Дебют заболевания (фебрильная лихорадка, полиартралгии) в возрасте 2 лет 8 мес на фоне острой респираторной инфекции. Диагноз «сЮА» верифицирован через 3 мес от дебюта заболевания в стационаре по месту жительства на основании сочетания фебрильной лихорадки, гепатомегалии, лимфаденопатии, полиартрита с поражением мелких суставов кистей, лучезапястных, локтевых, плечевых, коленных, голеностопных, тазобедренных суставов, шейного отдела позвоночника, высоких значений острофазовых маркеров (СОЭ — 42 мм/ч, лейкоцитоз — $23 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный белок (СРБ) — 36,4 мг/л) после исключения инфекционных и онкогематологических заболеваний. Получала нимесулид, метотрексат 7,5 мг/нед. Терапия без эффекта, что послужило основанием для назначения при очередной госпитализации через 9 мес от момента установления диагноза циклоспорина А 50 мг/сут, добавлен метилпреднизолон 3 мг/сут курсом на 3 мес. Выписана с улучшением за счет купирования лихорадки на период приема метилпреднизолона и уменьшения болевого синдрома. В дальнейшем состояние оставалось нестабильным: отмечались эпизоды фебрильной лихорадки, нарушение функции суставов, продолжительная утренняя скованность, варьирующий по степени выраженности болевой синдром. В возрасте 4,5 лет перенесла ветряную оспу в тяжелой форме, после чего отмечено прогрессирование полиартрита: перестала сжимать кисти в кулак, самостоятельно ходить, сохранялась фебрильная лихорадка.

Анамнез жизни. Согласно предоставленной медицинской документации и со слов матери, девочка от второй беременности, протекавшей с угрозой прерывания, роды первые, оперативные. При рождении масса тела — 3090 г, рост — 48 см, 7/8 баллов по шкале APGAR. Психомоторное развитие по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Привита до дебюта настоящего заболевания в соответствии с национальным календарем. Реакция Манту, диаскин-тест в динамике — отрицательные. Перенесенные заболевания: гемолитическая болезнь новорожденных по ABO, в дальнейшем нечастые острые респираторные инфекции, ветряная оспа. Травм, операций не было. Наследственность: у матери артрит коленных суставов.

Физикальная диагностика

Масса тела — 13,3 кг, рост — 102 см. Температура тела на момент госпитализации — 38,0 °С, в первые дни госпитализации сохранялись ежедневные подъемы температуры до фебрильных значений, максимально — 38,5 °С. Кожные покровы бледные, сыпи нет, выражен гипертрихоз. Видимые слизистые оболочки чистые, дистрофия зубов, гиперплазия десен. Генерализованная лимфаденопатия. Легкие, сердце — признаки патологии не обнаружены. Печень увеличена (+3,0 см). Суставной статус: в патологический процесс вовлечены плечевые, локтевые, лучезапястные (рис. 1А), пястнофаланговые и проксимальные межфаланговые суставы кистей, тазобедренные, коленные (см. рис. 1А), голеностопные суставы, предплюсна, 2–5-й проксимальные межфаланговые

Рис. 1. Внешний вид кистей и коленных суставов пациентки N
Fig. 1. Patient N hands and knees



Примечание. А — до начала терапии; Б — через 9 мес от начала терапии; В — через 60 мес от начала терапии.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2015, 2022.

Note. A — before treatment; Б — 9 months after therapy onset; В — 60 months after therapy onset.

Source: Kaleda M.I. et al., 2015, 2022.

суставы обеих стоп (припухлость, боль при движениях, ограничение объема движений), шейный отдел позвоночника, височно-нижнечелюстные суставы (боль при движениях, ограничение объема движений); сгибательные контрактуры в коленных и локтевых суставах под углом 150 градусов, сгибательно-приводящие контрактуры в тазобедренных суставах. Количество активных суставов — 52, суставов с ограничением функции — 51. Отмечались общее снижение мышечного тонуса, гипотрофия кистей, надплечий, бедер. Продолжительность утренней скованности — 2–3 ч.

Предварительный диагноз

Ювенильный артрит с системным началом с текущими системными проявлениями (лихорадка, лимфаденопатия, гепатомегалия), полиартрит, активность 3, функциональный класс 3.

Динамика и исходы

После завершения обследования принято решение об отмене циклоспорина А и назначении тоцилизумаба в дозе 10 мг/кг каждые 2 нед. Начало терапии тоцилизумабом ознаменовалось купированием лихорадки, значительным уменьшением утренней скованности (менее 1 ч) и выраженности болевого синдрома. После 1-й инфузии зарегистрирована нейтропения III степени с восстановлением уровня нейтрофилов на 3-и сут без дополнительной коррекции (см. таблицу). Возникновения других нежелательных явлений не отмечено.

Регулярные инфузии тоцилизумаба продолжены в региональном клиническом центре по месту жительства. Спустя 7 мес терапии констатирована неактивная фаза болезни, в связи с чем интервал между инфузиями увеличен до 3 нед. Повторно госпитализирована в нашу клинику через 9 мес терапии в удовлетворительном состоянии, без системных проявлений заболевания и артритов (рис. 1Б), значительно уменьшился гипертрихоз, за счет пролиферативных изменений сохранялись

ограничения движений в лучезапястных и тазобедренных суставах, не влияющие на самообслуживание. За 9 мес терапии девочка выросла на 7 см, прибавила в массе 2,5 кг. По данным лабораторных исследований: гемоглобин — 114 г/л, лейкоциты — $5,5 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 4 мм/ч, высокочувствительный СРБ — 0,15 мг/л. Было принято решение о продолжении терапии тоцилизумабом с постепенным увеличением каждые 3 мес интервала между инфузиями с 2, далее 3 и затем до 4 нед.

При дальнейшем наблюдении в течение 5,5 лет от момента назначения терапии тоцилизумабом обострений заболевания не было. Регулярно отмечались эпизоды нейтропении II–III степени (колебания в диапазоне $0,87\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$), которая к 30 мес от начала терапии тоцилизумабом приобрела стойкий характер. Вместе с тем снижение количества нейтрофилов не сопровождалось увеличением частоты интеркуррентных инфекций и не требовало коррекции. Тем не менее, в связи с формированием стойкой нейтропении на фоне длительной медикаментозной ремиссии интервал между инфузиями постепенно был увеличен до 6 нед через 4 года от момента начала терапии тоцилизумабом, доза препарата снижена с 10 до 4 мг/кг на инфузию без признаков реактивации заболевания в последующем (рис. 1В). По данным контрольного рентгенологического обследования признаки прогрессирования эрозивного полиартрита не выявлены (рис. 2). Количество нейтрофилов в этот период сохранялось в диапазоне $1,72\text{--}2,75 \times 10^9/\text{л}$.

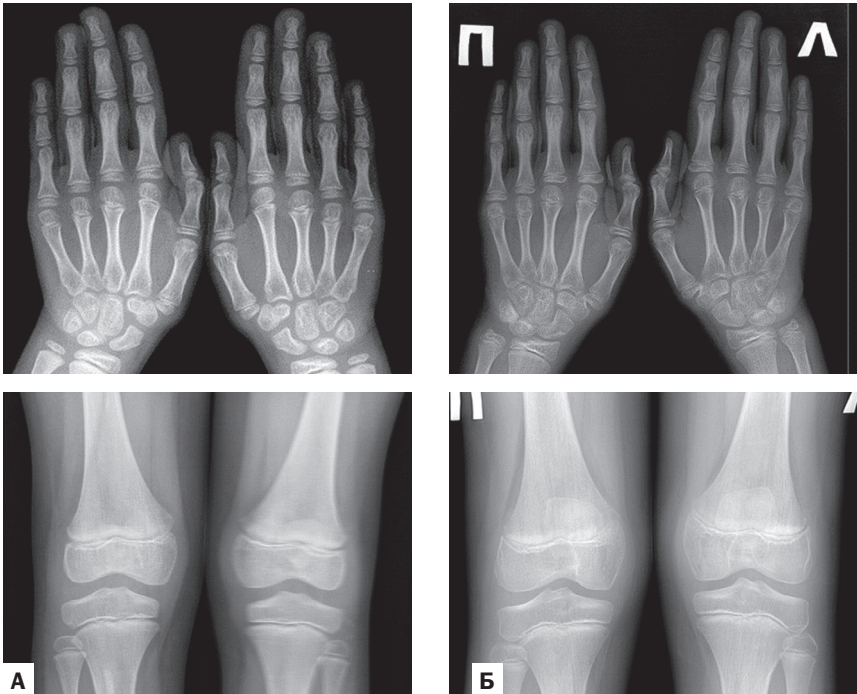
Принимая во внимание неактивный статус болезни при данной схеме терапии в течение длительного времени, развитие стойкой лейко-/нейтропении, через 5 лет от момента начала терапии тоцилизумабом был отменен метотрексат. Спустя 6 мес после этого развилось обострение заболевания с признаками артрита коленных, голеностопных, лучезапястных суставов, повышением острофазовых маркеров (см. таблицу), что стало основанием для сокращения интервала между инфузиями до

Таблица. Динамика основных показателей активности заболевания пациентки N на фоне терапии тоцилизумабом
Table. Dynamics of the major indicators of disease activity in patient N during tocilizumab administration

Показатель	Референсные значения	Исходно*	После 1-й инфузии		6 мес	12 мес	36 мес	60 мес	68 мес	96 мес
			1-е сут	3-и сут						
Гемоглобин, г/л	120–140	89	82	88	108	118	135	128	122	132
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,0–9,0	10,5	4,4	6,6	6,2	6,3	5,2	5,4	7,5	6,8
Нейтрофилы, абс.	2040–5800	5512	924	1716	1680	1418	1126	1330	4990	3430
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	150–390	711	512	524	356	386	365	270	350	251
СОЭ, мм/ч	2–15	40	32	10	2	2	5	5	28	6
вЧСРБ, мг/л	< 5	104	н/д	82,4	2,5	0,15	0,16	0,2	24,8	0,2
Системные проявления, абс.**	–	3	2	2	0	0	0	0	0	0
Активные суставы, абс.	–	52	44	38	4	0	0	0	6	0
Суставы с ограничением функции, абс.	–	51	50	50	6	4	0	0	6	0

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. <*> — значения показателей до введения тоцилизумаба; н/д — нет данных; <*> — системные проявления: лихорадка, гепатомегалия, лимфаденопатия.
Note. ESR (СОЭ) — erythrocyte sedimentation rate; hsCRP (вЧСРБ) — high-sensitivity C-reactive protein. <*> — values before tocilizumab administration; N/A (н/д) — no data available; <*> — systemic symptoms: fever, hepatomegaly, lymphadenopathy.

Рис. 2. Рентгенография кистей и коленных суставов пациентки N
Fig. 2. X-ray study of hands and knees, patient N



Примечание. А — длительность заболевания 78 мес, продолжительность терапии тоцилизумабом — 60 мес. Кисти: соотношение костей мелких суставов кистей и лучезапястных суставов не нарушено, суставные поверхности ровные, эрозии не выявляются, суставные щели не сужены, мелкие немногочисленные кистовидные просветления в костях. Коленные суставы: симметричные, соотношение костей, образующих суставы, не нарушено, суставные поверхности ровные, четкие, эрозии отсутствуют; Б — длительность заболевания 94 мес, продолжительность терапии тоцилизумабом — 76 мес. Кисти: повышена рентгенопрозрачность костной ткани в околосуставных областях, ростковые зоны костей открыты, не раздражены, несколько сужены щели лучезапястных суставов и мелких суставов кистей, немногочисленные кистовидные просветления в суставах запястий и в основаниях пястных костей, эрозии не выявляются. Коленные суставы: соотношение суставных поверхностей коленных суставов правильное, суставные поверхности ровные, четкие, суставные щели несколько сужены, ростковые зоны костей не раздражены, эрозии не выявляются.
Источник: Каледа М.И. и соавт., 2022.

Note. А — disease duration of 78 months, tocilizumab administration — 60 months. Hands: the relation of hands' small joints and the wrist joints is not violated, joint surfaces are smooth, no erosions are detected, the joint cavities are not narrowed, and there are few small cystic clarifications in the bones. Knees: symmetrical, the relation of bones forming the joints is not violated, joint surfaces are smooth, clear, there are no erosions; Б — disease duration of 94 months, tocilizumab administration — 76 months. Hands: increased X-ray transparency of bone tissue in circumarticular areas, growth plates of bones are open, not irritated, wrist joints and small joints cavities are little bit narrowed, few cystic clarifications in the wrists joints and in metacarpal bones, there are no erosions. Knees: the relation of knee joint surfaces is normal, the joint surfaces are smooth, clear, and the joint cavities are little bit narrowed, growth plates are not irritated, there are no erosions.
Source: Kaleda M.I. et al., 2022.

2 нед с увеличением дозы тоцилизумаба до расчетной по массе тела (8 мг/кг) при госпитализации через 68 мес от начала терапии тоцилизумабом, также возобновлен прием метотрексата в дозе 10 мг/нед. После коррекции терапии в течение месяца был купирован суставной синдром, интервал между инфузиями тоцилизумаба в течение 3 мес увеличен до 4 нед.

При продолжительности терапии в течение 98 мес на протяжении последних 27 мес сохраняется медикаментозная ремиссия. Пациентка продолжает получать терапию метотрексатом в дозе 10 мг/нед и инфузии тоцилизумаба каждые 5 нед из расчета 6 мг/кг на инфузию. В физическом развитии от сверстников не отстает (в возрасте 12,5 лет рост — 157 см, масса тела — 47 кг), полностью социализирована (посещает общеобразовательную школу наравне с другими детьми, нет проблем во взаимоотношениях с окружающими). При регулярном мониторинге гемограммы эпизодов цитопении не зарегистрировано. В настоящее время клинический диагноз: «Ювенильный артрит с системным началом без текущих системных проявлений, полиартрит в анамнезе, медикаментозная ремиссия, функциональный класс 1».

Прогноз

Принимая во внимание развитие обострения при существенном сокращении объема терапии с последующим быстрым купированием симптомов при возобновлении лечения, можно говорить об относительно благоприятном прогнозе при условии стабильного лекарственного обеспечения и тщательного мониторинга состояния пациентки.

Временная шкала

Хронология развития болезни, ключевые события и прогноз для пациентки N представлены на рис. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описываемая нами пациентка заболела в возрасте 2 лет 8 мес, срок от момента появления первых симптомов заболевания до верификации диагноза составил

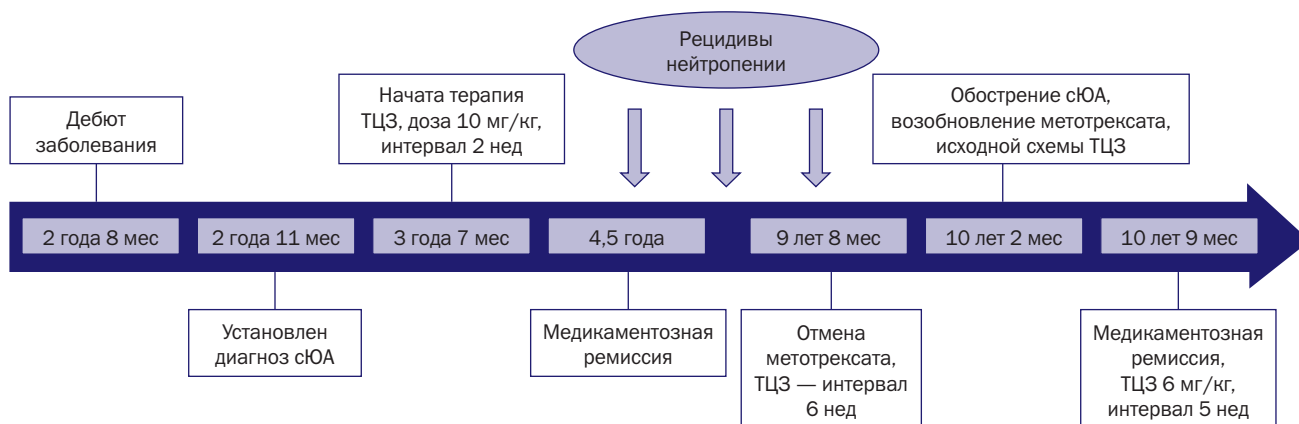
около 2 мес. По данным Общероссийского регистра пациентов с сЮА Союза педиатров России, почти половина детей заболевают в возрасте 2–5 лет, средняя продолжительность заболевания от дебюта до постановки диагноза составляет $2,0 \pm 15,5$ мес [18]. Таким образом, у нашей пациентки при наличии таких прогностически неблагоприятных факторов, как ранний возраст дебюта и быстрое формирование субтотального полиартрита, диагноз был верифицирован достаточно быстро. Однако традиционная на тот момент терапия, включавшая два синтетических базисных противовоспалительных препарата, не увенчалась успехом, что убедительно демонстрирует оправданность практики более раннего назначения ГИБП у подобных пациентов.

На фоне терапии тоцилизумабом был достигнут клинически выраженный ответ на фоне положительных изменений лабораторных признаков активности болезни (см. таблицу). После 1-й инфузии тоцилизумаба купирована лихорадка, что соответствует данным многочисленных исследований [10–12]. Значительно медленнее развивался положительный эффект в отношении полиартрита, особенно в лучезапястных и тазобедренных суставах. Подобные особенности ответа на терапию иллюстрируют сведения, полученные нами ранее [17]. Через 12 мес терапии у пациентки зафиксирована медикаментозная ремиссия, что типично для таких пациентов (к 12 мес неактивного статуса заболевания удается достичь у 35–100% пациентов с сЮА) [12, 19, 20]. Сроки достижения эффекта терапии напрямую зависят от возраста дебюта болезни, ее активности и длительности, а также особенностей клинической картины [8, 12, 19].

Из нежелательных реакций, возникших у описываемой нами пациентки в результате терапии тоцилизумабом, следует отметить повторные эпизоды нейтропении, что весьма характерно для пациентов, получающих такое лечение [9, 21, 22], и вместе с тем может служить предиктором его высокой эффективности [22–24]. Эпизоды транзиторной нейтропении, по нашим наблюдениям, в подавляющем большинстве случаев разрешались без дополнительной коррекции в течение короткого срока,

Рис. 3. Пациентка N: хронология развития болезни и ключевые события

Fig. 3. Patient N: disease progression and key events



Примечание. ТЦЗ — тоцилизумаб, сЮА — ювенильный артрит с системным началом.

Источник: Каледа М.И. и соавт., 2022.

Note. TCZ (ТЦЗ) — tocilizumab, SoJA (сЮА) — systemic onset juvenile arthritis.

Source: Kaleda M.I. et al., 2022.

что подтверждает ее относительно доброкачественный характер [22]. За весь период лечения, несмотря на регулярные эпизоды снижения количества нейтрофилов, нами не зафиксировано повышения частоты интеркуррентных инфекций, что также соответствует результатам исследований [14, 23, 24].

В нашем наблюдении пациентка стабильно получала тоцилизумаб более 5 лет в комбинации с метотрексатом с постепенным увеличением интервала между инфузиями и снижением дозы препарата без признаков развития вторичной неэффективности, что подтверждает хорошую выживаемость данной терапии [8, 9, 11]. Однако на этапе устойчивой медикаментозной ремиссии всегда встает вопрос о сокращении объема проводимой терапии. Согласно данным опроса практикующих ревматологов экспертами Северо-Американского ревматологического альянса CARRA (Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance), 58% респондентов предпочитают начинать коррекцию комбинированной базисной терапии, включающей метотрексат и ГИБП, с отмены метотрексата [25] с последующим увеличением интервала между введением ГИБП и снижением дозы вводимого препарата. Однако на фоне коррекции терапии у нашей пациентки развилось обострение сЮА через 6 мес после отмены метотрексата, потребовавшее возвращения к исходной схеме введения тоцилизумаба каждые 2 нед с повышением дозы до расчетной и возобновления базисной терапии метотрексатом в дозе 10 мг/нед. Подобные ситуации мы наблюдали ранее у пациентов с сЮА при исходно высокой активности полиартрита на 2–4-м году терапии, несмотря на достигнутую ранее медикаментозную ремиссию [11]. Данное наблюдение наглядно демонстрирует возможность эффективного возобновления терапии тоцилизумабом при обострении сЮА в подобных ситуациях, тем более что выбор возможностей ГИБП при этом субтипе ЮИА ограничен.

Отдельно хотелось бы обратить внимание на тот факт, что наш многолетний опыт применения тоцилизумаба при сЮА свидетельствует о важности соблюдения двухнедельного интервала между инфузиями на начальном этапе терапии у большинства больных до достижения неактивной стадии болезни с последующим постепенным (решение принимается индивидуально) увеличением интервала до 4 нед [26]. До решения вопроса о полной отмене тоцилизумаба, по нашему мнению, целесообразно увеличить интервал между инфузиями до 5–6 нед под тщательным клинико-лабораторным контролем течения болезни [26]. Другой возможностью по коррекции терапии является индивидуальный подбор дозы препарата в диапазоне от рекомендованной расчетной (10–12 мг/кг при массе тела менее 30 кг, 8 мг/кг при массе тела более 30 кг каждые 2 нед) до минимальной поддерживающей (4–6 мг/кг с увеличенным интервалом до 5–6 нед), что чаще всего требуется при развитии нейтропении [22]. В случае развития обострения целесообразно сокращение интервала до исходного (2 нед) с перерасчетом дозы препарата по массе тела. Эффективность подобного индивидуального подхода к определению схемы лечения наглядно демонстрирует представленное нами клиническое наблюдение. Возможность коррекции интервалов между инфузиями тоцилизумаба и дозы препарата представляет несомненный плюс данной терапии, так как является эффективным инструментом в реальной клинической практике.

Описанная нами пациентка страдает сЮА более 9 лет, терапия тоцилизумабом была назначена на фоне стойкого полиартрита с выраженными функциональными

нарушениями и множественными контрактурами спустя фактически 2 года от дебюта. Тем не менее, через 6 мес терапии тоцилизумабом был достигнут неактивный статус болезни с полным восстановлением объема движений в пораженных суставах. По данным рентгенологического обследования в динамике отсутствует рентгенологическое прогрессирование, что наглядно подтверждает результаты исследований ряда авторов о том, что тоцилизумаб может сдерживать рентгенологическое прогрессирование у пациентов с сЮА [20, 27].

В настоящее время девочка получает тоцилизумаб 1 раз в 5 нед, у нее длительно отсутствуют клинические и лабораторные признаки активности заболевания. Пациентка ведет такой же образ жизни, как и ее здоровые сверстники. Возможность уменьшения частоты инфузий и, соответственно, частоты посещения медицинских учреждений в целом, на наш взгляд, безусловно, положительно сказывается на ее социализации. Прогноз у данной пациентки можно считать относительно благоприятным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлено описание клинического наблюдения эффективного длительного применения тоцилизумаба с возможностью обеспечения контроля за активностью заболевания путем коррекции дозы препарата и интервалов между инфузиями. Широкое внедрение в клиническую практику тоцилизумаба существенно улучшает жизненный прогноз у пациентов с сЮА при хорошем профиле безопасности подобного лечения, что наглядно демонстрирует история болезни нашей пациентки.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От матери пациентки получено письменное информированное добровольное согласие на анонимное использование медицинских данных. Отдельного согласия родителей пациентки на публикацию фотографий не получали.

INFORMED CONSENT

Patient's mother has signed written informed voluntary consent on anonymous use of any medical data. Patient's parents did not sign separate consent on publication of photos.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Подготовка рукописи выполнена в рамках финансирования фундаментальной научной темы № 1021051302580-4 в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой.

FINANCING SOURCE

The manuscript was prepared within the financing of the fundamental scientific topic № 1021051302580-4 in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

И.П. Никишина — чтение лекций при поддержке фармацевтических компаний Pfizer, Novartis, MSD, Roche, Sobi, P-фарм, получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Pfizer, UCB, El Lilly, Sanofi.

М.И. Каледа — чтение лекций при поддержке фармацевтических компаний Pfizer, MSD, Roche.

Т.Н. Пачкоря подтвердила отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Irina P. Nikishina — receiving fees for lecturing from pharmaceutical companies Pfizer, Novartis,

MSD, Roche, Sobi, P-pharm, receiving research grants from pharmaceutical companies Pfizer, UCB, Eli Lilly, Sanofi.

Maria I. Kaleda — receiving fees for lecturing from pharmaceutical companies Pfizer, MSD, Roche.

Tamara N. Pachkoria confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Каледа М.И.

<https://orcid.org/0000-0002-0513-6826>

Никишина И.П.

<https://orcid.org/0000-0003-1842-0348>

Пачкория Т.Н.

<https://orcid.org/0000-0001-6183-8630>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Quartier P. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis/Pediatric Still's Disease, a Syndrome but Several Clinical Forms: Recent Therapeutic Approaches. *J Clin Med*. 2022;11(5):1357. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11051357>
2. Woo P. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, management, and outcome. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(1):28–34. doi: <https://doi.org/10.1038/ncprheum0084>
3. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190–197. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180168>
4. Erkens R, Esteban Y, Towe C, et al. Pathogenesis and Treatment of Refractory Disease Courses in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Refractory Arthritis, Recurrent Macrophage Activation Syndrome and Chronic Lung Disease. *Rheum Dis Clin N Am*. 2021;47(4):585–606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2021.06.003>
5. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2010;70(5):747–754. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.134254>
6. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2396–2406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205099>
7. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized Trial of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2385–2395. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112802>
8. Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting: results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1654–1660. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207818>
9. Horneff G, Schulz AC, Klotzsche J, et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):256. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1462-2>
10. Баранов А.А., Алексеева Е.И., Денисова Р.В. и др. Ретроспективный анализ эффективности и безопасности тоцилизумаба у больных тяжелым системным ювенильным идиопатическим артритом: 12 месяцев наблюдения // *Вопросы современной педиатрии*. — 2013. — Т. 12. — № 2. — С. 26–34. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.617> [Baranov AA, Alekseeva EI, Denisova RV, et al. Retrospective Analysis of Efficacy and Safety of Tocilizumab Treatment in Children with Severe Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: 12-month Follow-up. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2013;12(2):26–34. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i2.617>]
11. Каледа М.И., Никишина И.П. Эффективность и безопасность тоцилизумаба у детей с системным вариантом ювенильного артрита в клинической практике // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 53. — № 2. — С. 204–213. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-204-213> [Kaleda MI, Nikishina IP. Efficacy and safety of tocilizumab in children with systemic juvenile arthritis in clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):204–213. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-204-213>]
12. Костик М.М., Исаева Е.А., Чикова И.А. и др. Оценка эффективности и безопасности терапии тоцилизумабом пациентов с системной формой ювенильного идиопатического артрита:

- результаты ретроспективного наблюдения // *Современная ревматология*. — 2017. — Т. 11. — № 4. — С. 30–39. — doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-30-39> [Kostik MM, Isupova EA, Chikova IA, et al. Evaluation of the efficiency and safety of tocilizumab therapy in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective follow-up. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(4):30–39. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-4-30-39>]
13. Benedetti F, Ruperto N, Brunner H, et al. A6: Tapering and Withdrawal of Tocilizumab in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Inactive Disease: Results From an Alternative Dosing Regimen in the TENDER Study. *Arthritis Rheum*. 2014;66(S3):S8–S9. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38417>
 14. Klein A, Klotzsche J, Hügler B, et al. Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: data from the German BIKER registry. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(9):2287–2298. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez577>
 15. Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М. и др. Клинический случай применения тоцилизумаба у пациента с системным ювенильным идиопатическим артритом // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 15. — № 4. — С. 390–394. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1613> [Alekseeva EI, Valieva SI, Bazarova TM, et al. Clinical Case: Treating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis with Tocilizumab. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Pediatriceskaya farmakologiya*. 2016;15(4):390–394. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1613>]
 16. Аксёнов А.В., Ивановская Е.А. Опыт успешного применения тоцилизумаба у ребенка с системным вариантом ювенильного идиопатического артрита // *Доктор.Ру*. — 2021. — Т. 20. — № 3. — С. 70–72. — doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-3-70-72> [Aksenov AV, Ivanovskaya EA. Successful Use of Tocilizumab in a Child with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Doctor.Ru*. 2021;20(3):70–72. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-70-72>]
 17. Каледа М.И. *Генно-инженерная биологическая терапия системного варианта ювенильного артрита в клинической практике*: дис. ... канд. мед. наук. — М.; 2015. — 184 с. [Kaleda MI. *Genno-inzhenernaya biologicheskaya terapiya sistemnogo varianta yuvenil'nogo artrita v klinicheskoi praktike*. [dissertation]. Moscow; 2015. 184 p. (In Russ).]
 18. Алексеева Е.И., Ломкина О.Л., Валиева С.И. и др. Особенности течения и стационарного лечения детей с системным ювенильным идиопатическим артритом: первые результаты анализа общероссийского регистра Союза педиатров России // *Вопросы современной педиатрии*. — 2015. — Т. 14. — № 6. — С. 661–673. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1474> [Alekseeva EI, Lomakina OL, Valieva SI, et al. Characteristics of the Disease Progression and Hospital Treatment of Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: First Results from the Analysis of the All-Russian Register of the Union of Pediatricians of Russia. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2015;14(6):661–673. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1474>]
 19. Nada DW, Moghazy A, Allam AE, et al. Short-Term Outcomes and Predictors of Effectiveness of Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A Prospective Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:665028. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.665028>
 20. Шингарова М.Ш., Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., и др. Влияние тоцилизумаба на состояние костной ткани у пациентов с систем-

ным ювенильным идиопатическим артритом: результаты ретроспективного исследования серии случаев // *Педиатрическая фармакология*. — 2016. — Т. 13. — № 6. — С. 560–564. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1669> [Shingarova MS, Alexeeva EI, Bzarova TM, et al. The Effect of Tocilizumab on the Condition of Bone Tissue of Patients with Systematic Juvenile Idiopathic Arthritis: Results of a Series of Cases Retrospective Study. *Pediatricheskaya farmakologiya* — *Pediatric pharmacology*. 2016;13(6):560–564. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1669>]

21. De Benedetti F, Rubio-Perez N, Salazar CD, et al. A45: Neutropenia with tocilizumab treatment is not associated with increased infection risk in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2014;66(S3):S67–S68. doi: <https://doi.org/10.1002/art.38461>

22. Каледа М.И., Никишина И.П., Шаповаленко А.Н. и др. Феномен нейтропении на фоне терапии тоцилизумабом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — № 6. — С. 662–667. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-662-667> [Kaleda MI, Nikishina IP, Shapovalenko AN, et al. The phenomenon of neutropenia during tocilizumab therapy in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):662–667 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-662-667>]

23. Kostik MM, Dubko MF, Masalova VV, et al. Successful treatment with tocilizumab every 4 weeks of a low disease activity group who achieve a drug-free remission in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:4 doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-13-4>

24. Yan X, Tang W, Zhang Z, et al. Tocilizumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Response Differs by Disease Duration at Medication Initiation and by Phenotype of Disease. *Front Pediatr*. 2021;9:735846. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.735846>

25. Sheno S, Nanda K, Schuler GS, et al. Physician practices for withdrawal of medications in inactive systemic juvenile arthritis, Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) survey. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019;17(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s12969-019-0342-5>

26. Каледа М.И., Никишина И.П., Костарева О.М. Оптимизация схем лечения системного варианта ювенильного артрита с коррекцией режимов внутривенного введения тоцилизумаба по данным наблюдательного ретроспективного исследования // *Научно-практическая ревматология*. — 2019. — Т. 57. — № 2. — С. 229–234. — doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-229-234> [Kaleda MI, Nikishina IP, Kostareva OM. Optimization of systemic juvenile arthritis treatment regimens with correction of tocilizumab intravenous administration according to data of observational retrospective study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya* = *Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(2):229–234 (In Russ). doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-229-234>]

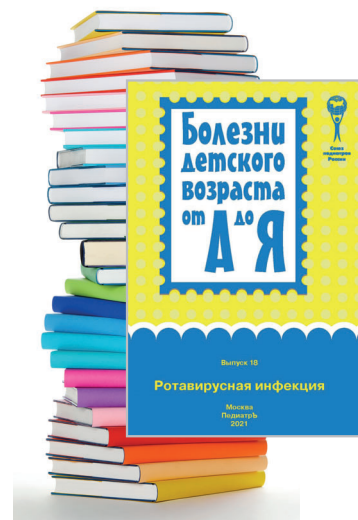
27. Malattia C, Ruperto N, Pederzoli S, et al. Tocilizumab may slow radiographic progression in patients with systemic or polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: post hoc radiographic analysis from two randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):211. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02303-y>

РОТАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Серия «Болезни детского возраста от А до Я»

Авторы: А.А. Баранов, М.К. Бехтерева, Н.И. Брико и др.
М.: ПедиатрЪ, 2021. — 52 с.

Руководство для врачей посвящено проблеме ротавирусной инфекции, являющейся основной причиной гастроэнтеритов у детей в возрасте младше 5 лет. Отечественными экспертами представлены актуальные данные по эпидемиологии ротавирусной инфекции как в Российской Федерации, так и во всем мире, освещены вопросы этиологии и патогенеза. С позиций доказательной медицины рассматриваются методы лечения и профилактики. Подробно изложена организация проведения вакцинации против ротавирусной инфекции — единственного эффективного метода контроля уровня заболеваемости.





Сохраним здоровье детей – сохраним Россию!

Мероприятия под эгидой Союза педиатров России в 2022 г.*

<https://www.pediatr-russia.ru/information/events/>

Название мероприятия	Дата проведения	Организаторы	Место и формат проведения	Контакты организаторов
Цикл научно-образовательных онлайн-вебинаров для детских врачей и педиатрических медицинских сестер «Образовательные дни в педиатрии»	январь – декабрь	Союз педиатров России	Москва, онлайн	orgkomitet@pediatr-russia.ru
XIX Съезд педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»	5–7 марта	Союз педиатров России	Москва, гибридный	congress2022@pediatr-russia.ru
Конференция «Педиатр — педиатру: амбулаторная педиатрия от “А до Я”»	17 марта	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Конференция «Физическое развитие детей: современные подходы к оценке»	14 апреля	Удмуртское республиканское региональное отделение Союза педиатров России	Ижевск, гибридный	Вихарева Елена Геннадьевна avihareva@yandex.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	15–16 апреля	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовна vachlova-61@mail.ru
Школа педиатра: орфанные заболевания	21 апреля	ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Региональная общественная организация по развитию педиатрии «Республиканское общество педиатров Башкортостана», Союз педиатров России	Уфа, онлайн	Яковлева Людмила Викторовна fock20051@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные вопросы вакцинопрофилактики у детей»	21–22 апреля	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
Республиканская научно-практическая конференция «Современные аспекты диагностики и оказания реанимационной помощи недоношенным новорожденным при заболеваниях перинатального периода»	25 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru
Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	27 апреля	Тюменское областное региональное отделение Союза педиатров России	Тюмень, гибридный	Ушакова Светлана Анатольевна ushakova_tgma@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция врачей-педиатров «Новые клинические рекомендации в практике участкового педиатра»	28 апреля	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalykova@yandex.ru

Междисциплинарная конференция «Акушер и педиатр — ключевые точки взаимодействия»	15 мая	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовa vachlova-61@mail.ru
Научно-практическая школа «Актуальные вопросы педиатрии в реальной клинической практике» совместно с IV Всероссийской мультимедийной конференцией «Редкий случай»	23–24 мая	Чеченское республиканское региональное отделение Союза педиатров России	Грозный, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Научно-практическая конференция с международным участием «Приоритетные направления в сохранении и укреплении здоровья детей»	31 мая	Министерство здравоохранения Кемеровской области, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Региональное отделение Союза педиатров по Кемеровской области	Кемерово, гибридный	Вавилова Вера Петровна vavilovavp@mail.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	июнь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовa vachlova-61@mail.ru
VIII Всероссийская мультимедийная конференция «Время жить»	30 августа	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Конференция «Дни педиатрии на Смоленской земле» совместно с III научно-практической конференцией «Медико-социальные аспекты охраны материнства и детства»	16–17 сентября	Смоленское региональное отделение Союза педиатров России	Смоленск, гибридный	Козлова Людмила Вячеславовна milkozlova@yandex.ru
Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии»	23–24 сентября	Союз педиатров России	Ростов-на-Дону, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	октябрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовa vachlova-61@mail.ru
Образовательная и научно-практическая конференция «Некоторые вопросы практической педиатрии»	19 октября	ГБУЗ «Областная детская больница», г. Южно-Сахалинск, Министерство здравоохранения Сахалинской области, Союз педиатров России	Южно-Сахалинск, онлайн	Фатеева Лариса Юрьевна l.fateeva@sakhalin.gov.ru
Всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные заболевания у детей»	20 октября	Иркутское областное региональное отделение Союза педиатров России	Иркутск, гибридный	Рычкова Любовь Владимировна rychkova.nc@gmail.com
Научно-практическая конференция «Алгоритмы вакцинопрофилактики и фармакотерапии у детей»	20–21 октября	Волгоградское областное региональное отделение Союза педиатров России	Волгоград, гибридный	conference2022@pediatr-russia.ru
Областная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии»	ноябрь	Тюменское областное региональное отделение Союза педиатров России	Тюмень, гибридный	Ушакова Светлана Анатольевна ushakova_tgma@mail.ru
Всероссийская научно-практическая конференция врачей-педиатров «Рациональное питание в формировании и поддержании здоровья детей»	24 ноября	Мордовское региональное отделение Союза педиатров России	Саранск, гибридный	Балыкова Лариса Александровна larisabalikova@yandex.ru
V Всероссийская мультимедийная конференция «Редкий случай»	6 декабря	Союз педиатров России	Москва, гибридный	orgkomitet@pediatr-russia.ru
Междисциплинарная конференция «Педиатрия на рубеже новых вызовов времени»	декабрь	Свердловское областное региональное отделение Союза педиатров России	Екатеринбург, онлайн	Вахлова Ирина Вениаминовa vachlova-61@mail.ru