



Союз
педиатров
России

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)

2023 / том 22 / № 2



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

Ткачёва Н.И., redactorspr@spr-journal.ru

Отдел рекламы

Иванчикова Н.Ю., rek@spr-journal.ru

Телефон (916) 129-35-36

Сенюхина А.Б., rek1@spr-journal.ru

Телефон (916) 650-03-48

Верстка

Труханова Е.А.

Корректор

Претро Э.Р.

Перевод

Сладков Д.Г.

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., доцент

Вишнева Е.А. (Москва), д.м.н.

Волгина С.Я. (Казань) д.м.н., проф.

Деев И.А. (Томск), 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., чл.-корр. РАН

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

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

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

Макинтош Д. (Лондон, Великобритания), проф.

Мурашкин Н.Н. (Москва), д.м.н., проф.

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. акад. РАН

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

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

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

Рахманина Н. (Вашингтон, США), проф.

Рошаль Л.М. (Москва), д.м.н., проф.

Сурков А.Н. (Москва), д.м.н.

Талалаев А.Г. (Москва), д.м.н., проф.

Устинова Н.В. (Москва), д.м.н.

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

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

Эйгенманн Ф. (Цюрих, Швейцария), проф.

Яковлева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.

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

Издатель

Издательство «Педиатр»

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 неза-

конным 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 28.04.2023.

Тираж 7000 экземпляров.

Подписной индекс в каталоге «Почта России» — П4843. Свободная цена.



ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ПЕДИАТРИИ / 2023 / ТОМ 22 / № 2

СОДЕРЖАНИЕ

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- 88 D.S. Riley, M.S. Barber, G.S. Kienle, J.K. Aronson, T. von Schoen-Angerer, P. Tugwell, H. Kieny, M. Helfand, D.G. Altman, H. Sox, P.G. Werthmann, D. Moher, R.A. Rison, L. Shamseer, Ch.A. Koch, G.H. Sun, P. Hanaway, N.L. Sudak, M. Kaszkin-Bettag, J.E. Carpenter, J.J. Gagnier

РЕКОМЕНДАЦИИ CARE ДЛЯ ОПИСАНИЯ СЛУЧАЕВ: РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

- 109 K.G.M. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, J.P.A. Loannidis, P. Macaskill, E.W. Steyerberg, A.J. Vickers, D.F. Ransohoff, G.S. Collins

ПРОЗРАЧНАЯ ОТЧЕТНОСТЬ О МНОГОФАКТОРНОЙ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИЛИ ДИАГНОСТИКИ (TRIPOD): РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- 188 Е.В. Шестак, О.П. Ковтун

ВОПРОСЫ АНАЛЬГЕЗИИ И СЕДАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 195 Н.М. Нормурадова

РЕТРОГРАДНЫЙ КРОВОТОК В ПЕРЕШЕЙКЕ АОРТЫ ВНУТРИУТРОБНОГО РЕБЕНКА — ПРИЗНАК ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

- 202 А.А. Бебенина, О.Г. Мокрушина, М.В. Левитская, В.С. Шумихин, Н.О. Ерохина

ИНФРАВЕЗИКАЛЬНАЯ ОБСТРУКЦИЯ У МАЛЬЧИКА С ОРТОТОПИЧЕСКИМ УРЕТЕРОЦЕЛЕ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

КРАТКОЕ СООБЩЕНИЕ

- 207 С.Д. Тимошкова, Д.С. Русинова, Т.Н. Елагина, Г.П. Глазкова, М.В. Федосеенко, Л.С. Намазова-Баранова

ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ И ИХ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

ЮБИЛЕЙ

- 215 КАРПУХИН ЕВГЕНИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

- 216 ЛЕОНИДУ МИХАЙЛОВИЧУ РОШАЛЮ — 90 ЛЕТ

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

Saygitov R.T., MD, PhD

Editorial secretary

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

Publishing editor

Tkacheva N.I., 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

Designer

E.A. Trukhtanova

Proof-reader

E.R. Pretro

Translator

D.G. Sladkov

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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

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.

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

Surkov A.N. (Moscow), PhD

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

Ustinova N.V. (Moscow), PhD

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

Vashakmadze N.D. (Moscow), PhD,
assistant 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 28/04/2023.

Edition 7000 copies

Subscription indices are in catalogue «Pochta Rossii» 4843. Free price.



CURRENT PEDIATRICS (MOSCOW) / 2023 / V. 22 / N° 2

CONTENT

EDITORIAL

- 88 David S. Riley, Melissa S. Barber, Gunver S. Kienle, Jeffrey K. Aronson, Tido von Schoen-Angerer, Peter Tugwell, Helmut Kiene, Mark Helfand, Douglas G. Altman, Harold Sox, Paul G. Werthmann, David Moher, Richard A. Rison, Larissa Shamseer, Christian A. Koch, Gordon H. Sun, Patrick Hanaway, Nancy L. Sudak, Marietta Kaszkin-Bettag, James E. Carpenter, Joel J. Gagnier

CARE GUIDELINES FOR CASE REPORTS: EXPLANATION AND ELABORATION DOCUMENT. TRANSLATION INTO RUSSIAN

- 109 Karel G.M. Moons, Douglas G. Altman, Johannes B. Reitsma, John P.A. Loannidis, Petra Macaskill, Ewout W. Steyerberg, Andrew J. Vickers, David F. Ransohoff, Gary S. Collins

TRANSPARENT REPORTING OF A MULTIVARIABLE PREDICTION MODEL FOR INDIVIDUAL PROGNOSIS OR DIAGNOSIS (TRIPOD): EXPLANATION AND ELABORATION. TRANSLATION INTO RUSSIAN

REVIEW

- 188 Evgenii V. Shestak, Olga P. Kovtun

ANALGESIA AND SEDATION IN NEWBORNS WITH LONG-TERM MECHANICAL VENTILATION

CLINICAL OBSERVATION

- 195 Nodira M. Normuradova

AORTIC ISTHMUS RETROGRADE BLOOD FLOW IN INTRAUTERINE CHILD AS A SIGN OF THE TERMINAL STAGE OF PLACENTAL DYSFUNCTION: CLINICAL OBSERVATION

- 202 Anastasia A. Bebenina, Olga G. Mokrushina, Marina V. Levitskaya, Vasilii S. Shumikhin, Nadezhda O. Erokhina

INFRAVESICAL OBSTRUCTION IN A BOY WITH ORTHOTOPIC URETEROCELE: CLINICAL CASE

SHORT REPORT

- 207 Snezhana D. Timoshkova, Dina S. Rusinova, Tatyana N. Elagina, Galina P. Glazkova, Marina V. Fedoseenko, Leyla S. Namazova-Baranova

CHANGES IN THE PREVENTIVE VACCINATION PROCEDURES IN CHILDREN'S CITY OUTPATIENT'S CLINIC AND ITS EFFICACY

ANNIVERSARY

- 215 **EVGENY V. KARPUKHIN (TO THE 80TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH)**

- 216 **LEONID M. ROSHAL IS 90 YEARS OLD**

D.S. Riley¹, M.S. Barber², G.S. Kienle³, J.K. Aronson⁴, T. von Schoen-Angerer⁵, P. Tugwell⁶, H. Kieny⁷, M. Helfand⁸, D.G. Altman⁹, H. Sox¹⁰, P.G. Werthmann⁷, D. Moher¹¹, R.A. Rison¹², L. Shamseer¹¹, Ch.A. Koch¹³, G.H. Sun¹⁴, P. Hanaway¹⁵, N.L. Sudak¹⁶, M. Kaszkin-Bettag¹⁷, J.E. Carpenter¹⁸, J.J. Gagnier¹⁹

- 1 Integrative Medicine Institute, 2437A NW Overton Street, Portland, OR 97210; Helfgott Research Institute, 2220 SW 1st Ave, Portland, OR 97201, Портленд, США
- 2 Integrative Medicine Institute, 2437A NW Overton Street, Portland, OR 97210, Портленд, США
- 3 Senior Research Scientist, University of Freiburg, Fahrenbergplatz, 79085 Freiburg im Breisgau, Germany; Senior Research Scientist, Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology at the University of Witten-Herdecke, Zechenweg 6, 79111 Freiburg im Breisgau, Фрайбург-им-Брайсгау, Германия
- 4 University of Oxford, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, Radcliffe Observatory Quarter, Woodstock Road, Oxford, OX2 6GG, Оксфорд, Великобритания
- 5 Department of Pediatrics, Centre medical de La Chapelle, Chemin de Compostelle 7, 1212 Grand-Lancy, Geneve, Женева, Швейцария; ACIM Institute, Filderklinik, Im Haberschlag 7, 70794 Filderstadt-Bonlanden, Фильдерштадт, Германия
- 6 Department of Medicine University of Ottawa, 451 Smyth Rd, Ottawa, ON, Canada K1H 8M5, Оттава, Канада
- 7 Senior Research Scientist, Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology at the University of Witten-Herdecke, Zechenweg 6, 79111 Freiburg im Breisgau, Фрайбург-им-Брайсгау, Германия
- 8 Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology, 3710 SW US Veterans Hospital Rd, Portland, OR 97239, Портленд, США
- 9 University of Oxford, Center for Statistics — Botnar Research Centre, Windmill Road, Oxford OX3 7LD, Оксфорд, Великобритания
- 10 Professor Medicine and of The Dartmouth Institute, Geisel School of Medicine at Dartmouth, 31 Faraway Lane, West Lebanon, NH 03784-4401, Западный Ливан, США
- 11 Senior Scientist, Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute, 501 Smythe Road, Ottawa, ON, Canada K1H 8L6, Оттава, Канада
- 12 PIH Health Hospital-Whittier, Neurology Consultants Medicine Group, University of Southern California Keck School of Medicine, 12291 Washington Blvd # 303, Whittier, CA 90606, Лос-Анджелес, США
- 13 Professor of Medicine, Director — Endocrinology at the University of Mississippi Medical Center, 2500 N. State Street, Jackson, MS 39216, Джексон, США
- 14 Medical Director of Inpatient Services at Rancho Los Amigos National Rehabilitation Center, 7601 Imperial Highway, Downey, CA 90242, Дауни, США
- 15 Center for Functional Medicine, Cleveland Clinic, Mail Code H-18, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH, 44195, Кливленд, США
- 16 Essentia Health — Duluth, 420 East First Street, Duluth, MN 55805-1951, Дулут, США
- 17 Director of Scientific Affairs — PharmaLex, Harrlachweg 6, 68163 Mannheim, Германия
- 18 Department Chair, Orthopaedic Surgery, 24 Frank Lloyd Wright Drive, Lobby A, Ann Arbor, MI 48106, Анн-Арбор, США
- 19 Department of Orthopaedic Surgery, 24 Frank Lloyd Wright Drive, Lobby A, Ann Arbor, MI 48106; Department of Epidemiology, School of Public Health, 1415 Washington Heights, Ann Arbor, MI 48109-2029, Анн-Арбор, США

Рекомендации CARE для описания случаев: разъяснения и уточнения

Контактная информация:

David S. Riley, Integrative Medicine Institute, Helfgott Research Institute

E-mail: dsriley@care-statement.org

Статья поступила: 15.03.2023, принята к печати: 14.04.2023

Обоснование. Доступное и понятное описание клинических случаев помогает выявлять самые ранние данные о возможной пользе, неблагоприятном влиянии и расходовании ресурсов; предоставляет информацию для клинической научной работы и разработки рекомендаций для клинической практики; интегрируется в медицинское образование. Авторы с большей вероятностью подготовят высококачественные описания случаев, если будут следовать определенным правилам написания таких публикаций. В 2011–2012 гг. группа клиницистов, ученых и редакторов журналов разработала рекомендации для точного представления информации при описании случаев, итогом которых стало Положение CARE (CAse REport — описание случаев) с Проверочным перечнем, представленное в 2013 г.

на Международном конгрессе по экспертному рецензированию и биомедицинским публикациям, поддержанное многочисленными медицинскими журналами и переведенное на 9 языков. **Цель** этого разъясняющего и уточняющего документа — более широко внедрить и распространить использование Проверочного перечня CARE при подготовке и опубликовании описаний случаев. **Схема (дизайн) статьи и контекст.** К каждому пункту Проверочного перечня CARE даны пояснения и прилагаются примеры из публикаций. Объяснения и примеры в данном документе помогают авторам подготовить высококачественное описание случая, а редакторам, экспертам-рецензентам и читателям — критически проанализировать его. **Результаты и выводы.** Данная статья вместе с Положением и Проверочным перечнем CARE от 2013 г., с которым можно ознакомиться на веб-сайте CARE (www.care-statement.org) и веб-сайте группы EQUATOR (www.equator-network.org), служит способом улучшить полноту и прозрачность описания случаев.

Источник. Данная статья является переводом оригинальной публикации “CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document” в *Journal of Clinical Epidemiology* (doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>), созданным с разрешения правообладателя (Elsevier Inc.) под руководством научного редактора и переводчика профессора, д.м.н. Е.Г. Старостиной (Москва, Россия). Перевод впервые опубликован в *Digital Diagnostics*. doi: <https://doi.org/10.17816/DD105291>. Публикуется с незначительными изменениями, связанными с литературным редактированием текста перевода.

Ключевые слова: case report; case study; EQUATOR network; health research reporting guidelines; CARE guideline; timelines; N-of-1

Для цитирования (перевод): Riley D.S., Barber M.S., Kienle G.S., Aronson J.K., von Schoen-Angerer T., Tugwell P., Kiene H., Helfand M., Altman D.G., Sox H., Werthmann P.G., Moher D., Rison R.A., Shamseer L., Koch C.A., Sun G.H., Hanaway P., Sudak N.L., Kaszkin-Bettag M., Carpenter J.E., Gagnier J.J. Рекомендации CARE для описания случаев: разъяснения и уточнения. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(2):88–108. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2540>

Для цитирования (оригинальная статья): Riley DS, Barber MS, Kienle GS, Aronson JK, von Schoen-Angerer T, Tugwell P, Kiene H, Helfand M, Altman DG, Sox H, Werthmann PG, Moher D, Rison RA, Shamseer L, Koch CA, Sun GH, Hanaway P, Sudak NL, Kaszkin-Bettag M, Carpenter JE, Gagnier JJ. CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:218–235. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>

David S. Riley¹, Melissa S. Barber², Gunver S. Kienle³, Jeffrey K. Aronson⁴, Tido von Schoen-Angerer⁵, Peter Tugwell⁶, Helmut Kiene⁷, Mark Helfand⁸, Douglas G. Altman⁹, Harold Sox¹⁰, Paul G. Werthmann⁷, David Moher¹¹, Richard A. Rison¹², Larissa Shamseer¹¹, Christian A. Koch¹³, Gordon H. Sun¹⁴, Patrick Hanaway¹⁵, Nancy L. Sudak¹⁶, Marietta Kaszkin-Bettag¹⁷, James E. Carpenter¹⁸, Joel J. Gagnier¹⁹

¹ Integrative Medicine Institute, 2437A NW Overton Street, Portland, OR 97210, USA; Helfgott Research Institute, 2220 SW 1st Ave, Portland, OR 97201, USA

² Integrative Medicine Institute, 2437A NW Overton Street, Portland, OR 97210, USA

³ Senior Research Scientist, University of Freiburg, Fahrenbergplatz, 79085 Freiburg im Breisgau, Germany; Senior Research Scientist, Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology at the University of Witten-Herdecke, Zechenweg 6, 79111 Freiburg im Breisgau, Germany

⁴ University of Oxford, Nuffield Department of Primary Care Health Sciences, Radcliffe Observatory Quarter, Woodstock Road, Oxford, OX2 6GG, UK

⁵ Department of Pediatrics, Centre médical de La Chapelle, Chemin de Compostelle 7, 1212 Grand-Lancy, Genève, Switzerland; ACIM Institute, Filderklinik, Im Haberschlag 7, 70794 Filderstadt-Bonlanden, Germany

⁶ Department of Medicine University of Ottawa, 451 Smyth Rd, Ottawa, ON, Canada K1H 8M5

⁷ Senior Research Scientist, Institute for Applied Epistemology and Medical Methodology at the University of Witten-Herdecke, Zechenweg 6, 79111 Freiburg im Breisgau, Germany

⁸ Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology, 3710 SW US Veterans Hospital Rd, Portland, OR 97239, USA

⁹ University of Oxford, Center for Statistics — Botnar Research Centre, Windmill Road, Oxford OX3 7LD, UK

¹⁰ Professor Medicine and of The Dartmouth Institute, Geisel School of Medicine at Dartmouth, 31 Faraway Lane, West Lebanon, NH 03784-4401, USA

¹¹ Senior Scientist, Ottawa Methods Centre, Ottawa Hospital Research Institute, 501 Smyth Road, Ottawa, ON, Canada K1H 8L6

¹² PIH Health Hospital-Whittier, Neurology Consultants Medicine Group, University of Southern California Keck School of Medicine, 12291 Washington Blvd # 303, Whittier, CA 90606, USA

¹³ Professor of Medicine, Director — Endocrinology at the University of Mississippi Medical Center, 2500 N. State Street, Jackson, MS 39216, USA

¹⁴ Medical Director of Inpatient Services at Rancho Los Amigos National Rehabilitation Center, 7601 Imperial Highway, Downey, CA 90242, USA

¹⁵ Center for Functional Medicine, Cleveland Clinic, Mail Code H-18, 9500 Euclid Avenue, Cleveland, OH, 44195, USA

¹⁶ Essentia Health — Duluth, 420 East First Street, Duluth, MN 55805-1951, USA

¹⁷ Director of Scientific Affairs — PharmaLex, Harlachweg 6, 68163 Mannheim, Germany

¹⁸ Department Chair, Orthopaedic Surgery, 24 Frank Lloyd Wright Drive, Lobby A, Ann Arbor, MI 48106, USA

¹⁹ Department of Orthopaedic Surgery, 24 Frank Lloyd Wright Drive, Lobby A, Ann Arbor, MI 48106, USA; Department of Epidemiology, School of Public Health, 1415 Washington Heights, Ann Arbor, MI 48109-2029, USA; Department of Epidemiology, School of Public Health, 1415 Washington Heights, Ann Arbor, MI 48109-2029, USA

CARE Guidelines for Case Reports: Explanation and Elaboration Document. Translation into Russian

Background. Well-written and transparent case reports (1) reveal early signals of potential benefits, harms, and information on the use of resources; (2) provide information for clinical research and clinical practice guidelines, and (3) inform medical education. High-quality case reports are more likely when authors follow reporting guidelines. During 2011–2012, a group of clinicians, researchers, and journal editors developed recommendations for the accurate reporting of information in case reports that resulted in the CARE (CAse REport) Statement and Checklist. They were presented at the 2013 International Congress on Peer Review and Biomedical Publication, have been endorsed by multiple medical journals, and translated into nine languages. **Objectives.** This explanation and elaboration document has the objective to increase the use and dissemination of the CARE Checklist in writing and publishing case reports. **Article design and setting.** Each item from the CARE Checklist is explained and accompanied by published examples. The explanations and examples in this document are designed to support the writing of high-quality case reports by authors and their critical appraisal by editors, peer reviewers, and readers. **Results and conclusion.** This article and the 2013 CARE Statement and Checklist, available from the CARE website [www.care-statement.org] and the EQUATOR Network [www.equator-network.org], are resources for improving the completeness and transparency of case reports.

Source. This article is a translation of the original paper «CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document» in the *Journal of Clinical Epidemiology* (doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.04.026), prepared under the permission of the copyright holder (Elsevier Inc.), with supervision from the Scientific Editor by Professor E.G. Starostina, MD, PhD (translator) (Moscow, Russia). Present translation was first published in *Digital Diagnostics*. doi: 10.17816/DD105291. It is published with minor changes related to the literary editing of the translation itself.

Keywords: case report; case study; EQUATOR network; health research reporting guidelines; CARE guideline; timelines; N-of-1

For citation: Riley David S., Barber Melissa S., Kienle Gunver S., Aronson Jeffrey K., von Schoen-Angerer Tido, Tugwell Peter, Kiene Helmut, Helfand Mark, Altman Douglas G., Sox Harold, Werthmann Paul G., Moher David, Rison Richard A., Shamseer Larissa, Koch Christian A., Sun Gordon H., Hanaway Patrick, Sudak Nancy L., Kaszkin-Bettag Marietta, Carpenter James E., Gagnier Joel J. CARE Guidelines for Case Reports: Explanation and Elaboration Document. Translation into Russian. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(2):88–108. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2540>

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

1. В данной статье представлено пошаговое руководство к подготовке публикаций с описанием случаев, направленное на устранение ряда исторически сложившихся ограничений, присущих описаниям случаев.
2. Статья рассматривает рекомендации CARE по описанию случаев и включает примеры надлежащего описания случаев, которые помогут авторам, публикующим описания случаев, при их подаче в медицинские журналы.
3. Систематический сбор данных «у постели больного» может улучшить оказание помощи пациентам и предоставить полезную информацию для клинической научной работы, рекомендаций для клинической практики и медицинского образования.

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ НОВИЗНА

Данная статья — своеобразное «руководство пользователя» к рекомендациям и проверочному перечню CARE. Она помогает авторам и медицинским журналам подготовить и критически проанализировать описания случаев. Экспертная группа CARE полагает, что описания случаев могут способствовать раннему получению информации, полезной для клинических научных исследований и рекомендаций для клинической практики; кроме того, они будут полезны для медицинского образования. Рекомендации CARE были переведены на 10 языков и приняты многими медицинскими журналами.

1. ВВЕДЕНИЕ

Описания случаев представляют некие медицинские проблемы пациента и его клинического ведения и предназначены для научных или образовательных целей. Исторически сложилось так, что описания случаев были важны для (1) распознавания новых или редких болезней, (2) оценки положительных и отрицательных эффектов какого-либо вмешательства и (3) медицинского образования [1, 2]. Они составляют значительную долю статей во многих индексируемых медицинских журналах. Количество описаний случаев, индексируемых в EMBASE и MEDLINE, возросло на 45% — с 49 918 в 2000 г. до 72 388 в 2010 г. [3]. За последние 10 лет появились новые медицинские журналы, фокусирующиеся на описаниях случаев, причем некоторые из них издаются так называемыми издателями-хищниками (predatory publishers) [4]. Большинство — это журналы открытого досту-

па, а некоторые представляют собой «приложения» или «компаньонов» известных медицинских журналов: например, журнал *Neurology Clinical Practice* является компаньоном журнала *Neurology* Американской академии неврологии. В табл. 1 приводится неполный перечень журналов с экспертным рецензированием, которые совершенно точно принимают к публикации описания случаев.

1.1. Примеры медицинских журналов с описанием случаев в журнале или в приложении

Опубликованные в последние 60 лет важнейшие примеры иллюстрируют, как описания случаев в рецензируемой медицинской литературе расширили наше понимание известных или новых медицинских проблем и заболеваний и способов их ведения. В 1961 г. журнал *The Lancet* («Ланцет») опубликовал письмо к редактору с описанием растущей частоты врожденных пороков развития у детей, матери которых во время беременности принимали талидомид как противорвотное или седативное средство [5]. В 1981 г. периодическое издание *Morbidity and Mortality Weekly Report* («Еженедельный отчет по заболеваемости и смертности»), выпускается CDC США. — Прим. пер.) опубликовал описание 5 случаев пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* (PCP), которая оказалась ранним признаком СПИД [6]. В 2013 г. в *Journal of Medical Case Reports* («Журнал описаний медицинских случаев») появилось сообщение, что у женщин с инсультом может иметься синдром Мея – Тернера — состояние, встречающееся приблизительно у 1 из 2000 женщин [7]. В 2016 г. *New England Journal of Medicine* («Медицинский журнал Новой Англии», США) опубликовал описание инфекции, вызванной вирусом Зика, с длительной вирусемией у матери, аномалиями развития головного мозга у внутриутробного ребенка и серологическим подтверждением инфекции [8].

1.2. Улучшение качества описаний случаев

Научно-практическая польза от описаний случаев ограничивается тем, что эти описания бывают неполными и непоследовательными. Будучи составленными без соблюдения рекомендаций для такого описания, они часто бывают и неточными [9] и не дают той информации по ведению больного, которая прояснила бы ситуацию и повысила вероятность воспроизведения [10].

Таблица 1. Неполный перечень медицинских журналов, которые совершенно точно принимают к публикации описания случаев

Table 1. Partial list of medical journals that explicitly accept case reports

Наименование журнала ^a	Где индексируется	Издатель
1. ACG Case Reports journal	PMC	American College of Gastroenterology
2. Acta Radiologica Open	PMC	SAGE
3. Advances in Integrative Medicine ^b	Scopus	Elsevier
4. AHRQ	psnet.ahrq.gov/webmm	AHRQ
5. Alternative Therapies in Health and Medicine ^b	IF, MEDLINE, Scopus	Innovision Health Media
6. American Journal of Case Reports	MEDLINE, PMC, Scopus	International Scientific Information
7. American Journal of Ophthalmology Case Reports	Scopus	Elsevier
8. American Journal of Perinatology (AJP) Reports	PMC	Thieme
9. Anais Brasileiros de Dermatologia ^b	PMC	Sociedade Brasileira de Dermatologia
10. APSP Journal of Case Reports	PMC	EL-MED Publishers Pakistan
11. BMJ Case Reports ^b	MEDLINE, Scopus	BMJ Publishing Group
12. Case Reports in Anesthesiology	PMC	Hindawi
13. Case Reports in Cardiology	PMC	Hindawi
14. Case Reports in Critical Care	PMC	Hindawi
15. Case Reports in Dermatological Medicine	PMC	Hindawi
16. Case Reports in Dermatology	PMC	Karger
17. Case Reports in Emergency Medicine	PMC	Hindawi
18. Case Reports in Endocrinology	PMC	Hindawi
19. Case Reports in Gastroenterology	PMC	Karger
20. Case Reports in Gastrointestinal Medicine	PMC	Hindawi
21. Case Reports in Genetics	PMC	Hindawi
22. Case Reports in Hematology	PMC	Hindawi
23. Case Reports in Hepatology	PMC	Hindawi
24. Case Reports in Immunology	PMC	Hindawi
25. Case Reports in Infectious Diseases	PMC	Hindawi
26. Case Reports in Medicine	PMC	Hindawi
27. Case Reports in Nephrology	PMC	Hindawi
28. Case Reports in Nephrology and Dialysis	PMC	Karger
29. Case Reports in Neurological Medicine	PMC	Hindawi
30. Case Reports in Neurology	PMC	Karger
31. Case Reports in Obstetrics and Gynecology	PMC	Hindawi
32. Case Reports in Oncological Medicine	PMC	Hindawi
33. Case Reports in Oncology	PMC	Karger
34. Case Reports in Ophthalmological Medicine	PMC	Hindawi
35. Case Reports in Ophthalmology	PMC	Karger
36. Case Reports in Orthopedics	PMC	Hindawi
37. Case Reports in Otolaryngology	PMC	Hindawi
38. Case Reports in Pathology	PMC	Hindawi
39. Case Reports in Pediatrics	PMC	Hindawi
40. Case Reports in Psychiatry	PMC	Hindawi
41. Case Reports in Pulmonology	PMC	Hindawi
42. Case Reports in Radiology	PMC	Hindawi
43. Case Reports in Rheumatology	PMC	Hindawi
44. Case Reports in Surgery	PMC	Hindawi
45. Case Reports in Transplantation	PMC	Hindawi
46. Case Reports in Urology	PMC	Hindawi
47. Case Reports in Vascular Medicine	PMC	Hindawi
48. Case Reports in Women's Health	Scopus	Elsevier
49. CEN (Clinical and Experimental Nephrology) Case Reports	PMC	Springer

Таблица 1. Продолжение

Table 1. Continuation

Наименование журнала ^a	Где индексируется	Издатель
50. Cephalalgia ^b	IF, Scopus	SAGE
51. Clinical Case Reports	PMC	Wiley
52. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism	PMC	CIC Edizioni Internazionali
53. Columbian Journal of Anesthesiology ^b	Hinari	Elsevier
54. Case Reports in Plastic surgery and Hand surgery	PMC	Taylor and Francis
55. Deutsche Ärzteblatt ^b	MEDLINE, Scopus	German Medical Association
56. Endocrinology, Diabetes and Metabolism Case Reports	PMC	Bioscientifica Ltd.
57. Epilepsy and Behavior Case Reports	PMC, Scopus	Elsevier
58. European Journal of Case Reports in Internal Medicine	MEDLINE, Scopus	SMC media Sri
59. European Journal of Pediatric Surgery Reports	PMC	Thieme
60. Explore — The Journal of Science and Healing ^b	IF, MEDLINE, Scopus	Elsevier
61. Global Advances in Health and Medicine ^b	PMC, Hinari	SAGE
62. Gynecologic Oncology Case Reports	PMC, Scopus	Elsevier
63. Headache ^b	IF, MEDLINE, Scopus	Wiley
64. HeartRhythm Case Reports	Scopus	Elsevier
65. Human Pathology: Case Reports	Scopus	Elsevier
66. Integrative Medicine: A Clinician's Journal ^b	PMC	Innovision Health Media
67. International Journal of Surgery Case Reports	PMC, Scopus	Elsevier
68. International Medical Case Reports Journal	PMC	Dove Medical Press
69. JAAD Case Reports (Dermatology)	Scopus	Elsevier
70. Journal of Clinical Epidemiology ^b	IF, MEDLINE, Scopus	Elsevier
71. Journal of Dermatological Case Reports	PMC	Spejaliści Dermatolodzy, Poland
72. Journal of Dietary Supplements ^b	MEDLINE, Scopus	Taylor and Francis
73. Journal of Endourology Case Reports	PMC	Mary Ann Liebert
74. Journal of Investigative Med. High Impact Case Reports	PMC	SAGE
75. Journal of Medical Case Reports ^b	MEDLINE, PMC, Scopus	Biomed Central
76. Journal of Neurological Surgery Reports	PMC	Thieme
77. Journal of Orthopedic Case Reports	PMC	Indian Orthopedic Research Group
78. Journal of Pediatric Surgery Case Reports	Scopus	Elsevier
79. Journal of Radiology Case Reports	PMC	EduRad Publishing
80. Journal of Surgical Case Reports	PMC	Oxford
81. Medical Mycology Case Reports	PMC, Scopus	Elsevier
82. Neurocase	IF, MEDLINE, Scopus	Taylor and Francis
83. Neurology: Clinical Practice	PMC, Scopus	American Academy of Neurology
84. Oxford Medical Case Report	PMC	Oxford University Press
85. Radiology Case Reports	Scopus	Elsevier
86. Rare Tumors	PMC	Page Press
87. Respiratory Medicine Case Reports	PMC, Scopus	Elsevier
88. Retinal Cases and Brief Reports	MEDLINE, Scopus	Wolters Kluwer Health
89. SAGE Open Medical Case Reports	PMC	SAGE
90. The Permanente Journal ^{b, c}	MEDLINE, PMC, Scopus	The Permanente Press
91. Thoracic and Cardiovascular Surgeon Reports	PMC	Thieme

Примечание. ^a Другие медицинские журналы могут публиковать описания случаев внутри статей. ^b Endorsed Care Guidelines (утвержденные рекомендации по оказанию помощи). ^c Открытый доступ, без оплаты за обработку статьи (APC). AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) — Агентство научных исследований в области здравоохранения; IF (impact factor) — импакт-фактор (Journal Citation Reports); Med. (Medicine) — медицина; PMC (PubMed Central) — бесплатный полнотекстовый архив журнальной литературы по биомедицине и наукам о жизни Национальной медицинской библиотеки Национальных институтов здравоохранения США (NIH/NLM).

Note. ^a Other medical journals may publish case reports within articles. ^b Endorsed Care Guidelines. ^c Open access, no article processing charge (APC). AHRQ — Agency for Healthcare Research and Quality; IF — impact factor (Journal Citation Reports); Med. — Medicine; PMC (PubMed Central) — free full-text archive of biomedical and life sciences journal literature at the U.S. National Institutes of Health's National Library of Medicine (NIH/NLM).

В 2011 г. группа клиницистов, ученых и редакторов журналов создала руководство по описанию случаев, причем оно было подготовлено в соответствии с рекомендациями по разработке руководств [11]. Этот процесс включал следующее: (1) обзор литературы, опрос по модифицированному протоколу Дельфи для выбора пунктов, которые войдут в проверочный перечень для описания случаев; (2) заседание экспертов для выработки согласованного проекта рекомендаций для описания случаев и (3) оценка, доработка и публикация рекомендаций по публикациям с описанием случаев после этого заседания [12]. На Международном конгрессе по экспертному рецензированию и биомедицинским публикациям в 2013 г. были представлены Декларация и проверочный перечень CARE-2013, опубликованы, приняты к сведению многочисленными медицинскими журналами и переведены на 9 языков. Цель этого документа состояла в обеспечении точности и правильности, полноты и прозрачности описания случаев.

1.3. Как пользоваться этим документом

К каждому пункту проверочного перечня CARE даются пояснения, один или несколько иллюстративных примеров, помогающих при описании случая, а также критический анализ со стороны редакторов, независимых рецензентов и читателей. Знание рекомендаций по написанию

подобных публикаций входит в базовые компетенции редактора и лежит в основе навыка редакторов медицинских журналов и экспертов-рецензентов по критическому анализу поданных к публикации рукописей [13].

Данный документ и декларация CARE (доступно по: www.care-statement.org) служат ресурсом для улучшения качества описания случаев. Если брать за основу проверочный перечень CARE, то работа над описанием случая остается своего рода искусством и дает автору возможность сконцентрироваться на самом случае как таковом, поделиться с читателем заинтересовавшей его историей пациента, а также предоставить информацию для научных и образовательных целей.

2. ПРОВЕРОЧНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ CARE

Проверочный перечень CARE 2013 г. (рис. 1) служит рамочной основой для подготовки статьи с описанием случая, которую можно адаптировать с включением конкретной информации для определенной специальности [14].

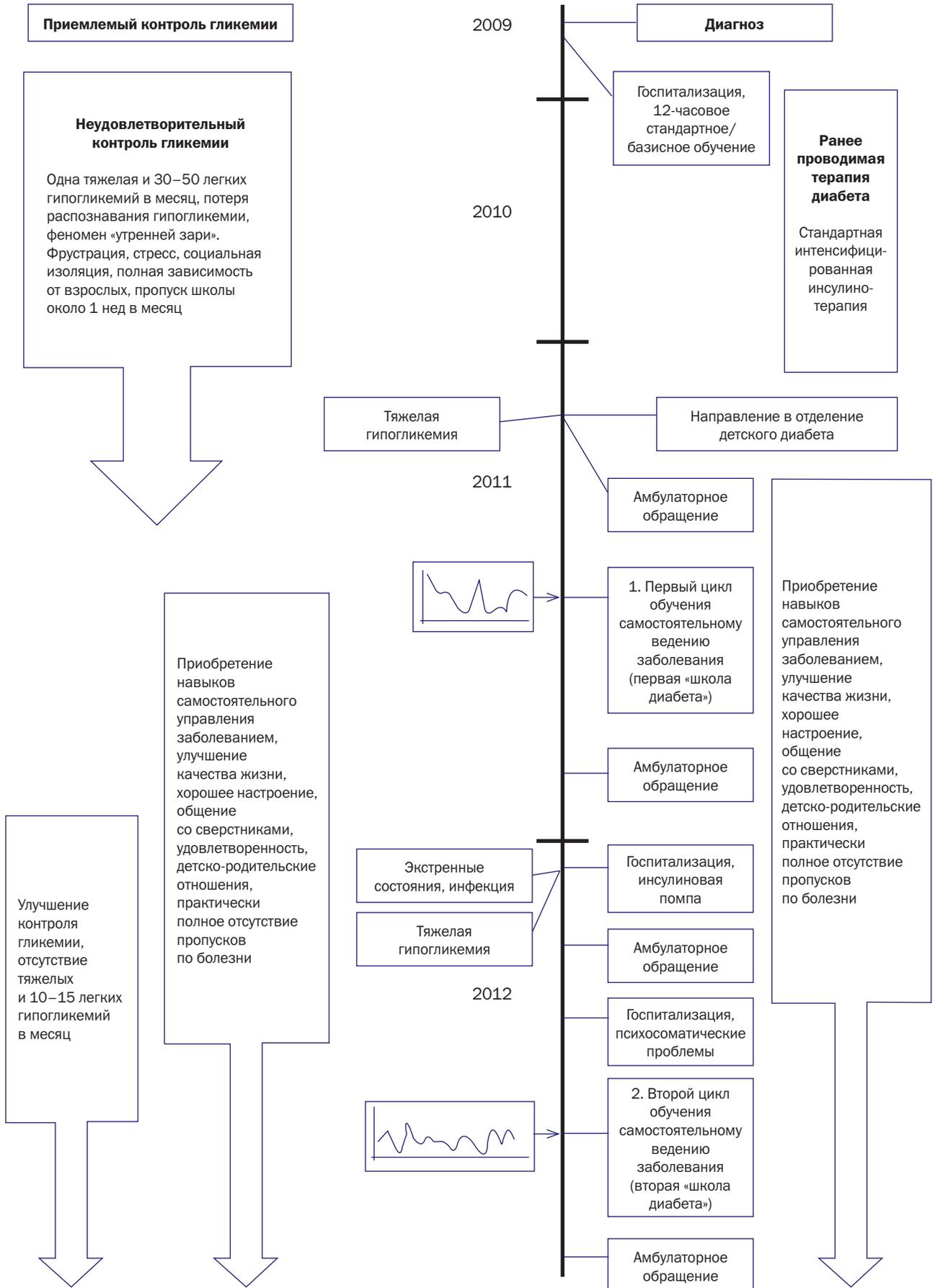
2.1. Проверочный перечень CARE: пояснения и уточнения

В этом разделе даются пояснения к каждому пункту проверочного перечня CARE, а также примеры из рецензируемых медицинских журналов общего профиля и специализированных журналов.

Текстовое описание: в публикации с описанием случая дается текст, который включает причины, по которым данный случай является интересным; клинические данные, диагнозы, вмешательства, исходы (включая нежелательные явления) и результаты динамического наблюдения. Этот текст должен содержать обсуждение и обоснование любых выводов и так называемого сухого остатка, или выжимки, публикации		
Раздел	Номер пункта	Описание пункта
Название	1	Слова «описание случая» должны быть частью названия вместе с обозначением того, что в данном случае представляет наибольший интерес (например, симптом, диагноз, обследование, вмешательство)
Ключевые слова	2	Ключевые элементы конкретного случая — от 2 до 5 слов
Аннотация	3	А. Введение: что нового добавляет этот случай к имеющейся информации? Б. Представление самого случая: <ul style="list-style-type: none"> • основные симптомы у конкретного пациента; • основные клинические данные; • основные диагнозы и вмешательства; • основные исходы В. Вывод: какие уроки можно вынести из описания этого случая?
Введение	4	Краткая основная информация о случае со ссылками на соответствующую медицинскую литературу
Информация о пациенте	5	А. Демографические характеристики пациента (возраст, пол, этническое происхождение, род занятий) Б. Основные симптомы, имеющиеся у пациента (основные жалобы) В. Анамнез заболевания, семейный анамнез, психосоциальные особенности, включая питание, образ жизни, по возможности — информацию о наследственности, значимых сопутствующих заболеваниях, ранее перенесенных вмешательствах и их исходах
Клинические данные	6	Описать значимые результаты физикального обследования
Хронология событий	7	Указать важные для конкретного случая даты и периоды (в виде таблицы или рисунка)
Диагностическое обследование	8	А. Методы диагностики (например, физикальное обследование, лабораторные анализы, инструментальные методы, опросники) Б. Диагностические трудности (например, финансовые, языковые/культурные) В. Обоснование диагноза, включая рассмотрение других диагнозов Г. Прогностические характеристики (например, стадии), где применимо
Лечебные вмешательства	9	А. Виды вмешательств (например, медикаментозное, хирургическое, профилактическое, самостоятельные мероприятия, проводимые пациентом) Б. Применение препаратов (например, дозировка, режим дозирования, длительность использования) В. Изменения вмешательств (с обоснованием)
Динамическое наблюдение и исходы	10	А. Исходы, оцениваемые врачом и пациентом Б. Важные результаты обследования в динамике (положительные и отрицательные) В. Приверженность и переносимость проводимой терапии (и как ее оценивали) Г. Нежелательные и неожиданные явления
Обсуждение	11	А. Плюсы и минусы/ограничения ведения описанного случая Б. Относящаяся к данной проблеме медицинская литература В. Обоснование выводов (включая оценку причины и эффектов) Г. Основные уроки данного описания случая, или «что в сухом остатке»
Точка зрения пациента	12	По возможности должны приводиться точка зрения или опыт с позиции пациента
Информированное согласие	13	Дал ли пациент информированное согласие? При необходимости его следует предоставить

Рис. 1. Хронологическая схема вмешательств и исходов. Пациентоориентированная диабетологическая помощь детям: интегрированный, персонализированный, системный и мультидисциплинарный подход [14]

Fig. 1. Timeline of interventions and outcomes. Patient-centered diabetes care in children: an integrated, individualized, systems-oriented, and multidisciplinary approach [14]



2.2. Пункт 1. Раздел «Название»

Описание в проверочном перечне CARE: слова «описание случая» должны быть частью названия вместе с указанием на то, что в данном случае представляет наибольший интерес (например, симптом, диагноз, обследование, вмешательство).

2.2.1. Пояснение

Название должно быть емким, содержательным и позволять читателю ясно понять основное содержание описания случая (т.е. заболевание, вмешательство, исход, категория пациентов). Важно, чтобы статья была обозначена как «описание случая» [15]. Это облегчает индексирование в базах данных и может улучшать результаты поиска. «Описания случаев» (Case reports) включены в MeSH (Medical Subject Headings, или «заголовки медицинских тем»: см. www.pubmed.com) и в словарь синонимов Национальной медицинской библиотеки, который используется для индексации статей в базе MEDLINE.

2.2.2. Пример

«Успешная трансплантация после 13-часовой ишемии донорского сердца с применением раствора ГТК (гистин-триптофан-кетоглутарат): описание случая» [16].

2.3. Пункт 2. Раздел «Ключевые слова»

Описание в проверочном перечне CARE: ключевые элементы конкретного случая — от 2 до 5 слов.

2.3.1. Пояснение

Иногда медицинские журналы требуют от авторов выбрать ключевые слова для описания случая. Ключевые слова, по которым идентифицируется основное содержание описания случая, можно выбрать из терминов MeSH (см. www.pubmed.com) или в Google Scholar. В качестве одного из ключевых слов необходимо использовать словосочетание «case report» (описание случая), которое обозначает тип публикации и помогает поиску в базах данных.

2.3.2. Пример

Угроза разрыва аневризмы аорты: описание случая и обзор сигнальных признаков [17].

Ключевые слова: abdominal aortic aneurysm (аневризма брюшного отдела аорты); aorta (аорта); case report (описание случая); hyperattenuating crescent (нарастающее понижение рентгеновской плотности); imaging (визуализация); mural thrombus (пристеночный тромб); review (обзор); rupture (разрыв).

2.4. Пункт 3. Раздел «Аннотация»

2.4.1. Описание в проверочном перечне CARE

3а. Введение: что нового добавляет этот случай к имеющейся информации?

3б. Представление самого случая:

- основные симптомы у конкретного пациента;
- основные клинические данные;
- основные диагнозы и вмешательства;
- основные исходы.

3в. Вывод: какие уроки можно вынести из описания этого случая.

2.4.2. Пояснение

Аннотация — это часто первый раздел статьи, с которым знакомится читатель. В нем дается краткий обзор, помогающий читателю решить, интересно ли ему данное описание случая [18, 19]. Аннотация содержит сбалансированную, краткую и содержательную выжимку полно-

текстовой статьи и обычно включает от 100 до 250 слов в зависимости от журнала [20]. Аннотация также помогает индексировать и идентифицировать описания случаев в электронных базах данных [21].

Аннотация описания случая, во-первых, кратко, в двух-трех предложениях, суммирует базовую информацию, ориентирующую читателя в совокупности существующей информации и в особенностях случая. Во-вторых, она указывает на главный момент описания случая и обобщает информацию о конкретном эпизоде оказания медицинской помощи. Наконец, аннотация заканчивается одной-двумя фразами, которые формулируют «сухой остаток», или основной «урок» публикации, подчеркивая какое-либо одно положение первостепенной важности [22, 23].

Если аннотация пишется в последнюю очередь, она нередко точнее отражает завершённое описание случая. В медицинских журналах существуют разные требования к структурированной или неструктурированной аннотации. Структурированная аннотация к описанию случая обычно содержит три раздела: введение, представление случая и вывод [18, 20].

2.4.3. Два примера

2.4.3.1. Неструктурированная аннотация

Выделение Т-лимфотропного ретровируса у больного из группы риска по синдрому приобретенного иммунодефицита (СПИД) [24].

«Ретровирус, принадлежащий к семейству недавно открытых вирусов Т-клеточного лейкоза человека (HTLV), но четко отличающийся от всех предыдущих изолятов, был выделен от пациента европеоидной расы, имевшего жалобы и симптомы, нередко предшествующие синдрому приобретенного иммунодефицита человека (СПИД). Он представляет собой типичный опухолевый РНК-вирус типа С, почкующийся от клеточной мембраны, с преимущественно магнийзависимой активностью обратной транскриптазы и внутренним антигеном (р25), сходным с антигеном HTLV р24. Антитела, полученные из сыворотки данного пациента, реагируют с белками вируса подгруппы HTLV-I, но типоспецифичные антисыворотки к HTLV-I не ведут к преципитации белков нового вирусного изолята. Вирус, выделенный от этого пациента, был перенесен в культуру лимфоцитов пуповинной крови, после чего они начали продуцировать вирус, схожий с оригинальным изолятом. По результатам этих исследований можно сделать вывод, что данный вирус, как и предыдущие изоляты HTLV, принадлежит к общему семейству Т-лимфотропных ретровирусов, передающихся горизонтально от человека к человеку и, возможно, участвующих в развитии нескольких патологических синдромов, включая СПИД».

2.4.3.2. Структурированная аннотация

Ассоциация между применением изотретиноина и окклюзией центральной вены сетчатки у подростка с низкой предрасположенностью к тромбообразованию: описание случая [25].

«Введение: мы описали подростка с минимальным предшествующим риском тромбоза, у которого развилась окклюзия центральной вены сетчатки на фоне применения изотретиноина по поводу акне. Насколько нам известно, это первый хорошо документированный случай такой ассоциации.

Описание случая: соматически здоровый 17-летний юноша европеоидной расы, получавший системную терапию изотретиноином по поводу резистентной формы акне, был направлен к нам с окклюзией центральной вены сетчатки одного глаза. Результаты подробного обследования

не выявили какой-либо патологии, кроме исследования ДНК, показавшего, что пациент является гетерозиготным носителем мутации G20210A гена протромбина. Хотя считается, что эта конкретная мутация ассоциирована лишь с минимальным риском тромбоза, терапия изотретиноином, вероятно, сильно увеличила риск окклюзирующего тромбоза сосуда у данного больного.

Вывод: прием изотретиноина может сопровождаться угрожающими зрению и жизни тромботическими неблагоприятными эффектами даже у молодых пациентов с фоновым минимальным риском тромбофилии. Врачи должны знать о подобной потенциальной опасности».

2.5. Пункт 4. Раздел «Введение»

Описание в проверочном перечне CARE: краткая основная информация о случае со ссылками на соответствующую медицинскую литературу.

2.5.1. Пояснение

Во введении дается контекст описания случая, очерчивающий конкретный период в ведении пациента и, возможно, уточняющий необходимость такого описания. Для введения читателя в суть проблемы можно сослаться на самые важные исследования; однако подробное обсуждение соответствующих исследований, например наиболее полного обзора литературы в обсуждаемой в описании случая проблеме, лучше оставить для раздела «Обсуждение» [19, 26, 27]. Мы рекомендуем, чтобы в описании случаев в соответствии с рекомендациями CARE вносили следующую фразу: «Данное описание случая было подготовлено в соответствии с рекомендациями CARE», а также давали ссылку на Декларацию CARE. Ссылка на эти рекомендации информирует читателя о стандартах подобных публикаций и облегчает оценку соответствия этим рекомендациям [28]. Введение обычно заканчивается одной-тремя фразами, представляющими выжимку из конкретного случая и/или указывающими на определенный пробел в области медицинских знаний и значимость данного случая или содержащими наиболее существенное положение статьи [20].

2.5.2. Примеры

- Обширный тромбоз глубоких вен после длительной игры («тромбоз игрока»): описание случая [29].

«Длительное пребывание в сидячем положении считается одним из главных факторов риска венозного тромбоза. Показано, что долгие перелеты, длительное пребывание в положении сидя на работе или во время проведения досуга повышают риск венозного тромбоза [1, 2]. Недавно опубликованный опрос показал, что среднее время, проводимое за видеопрограммами, увеличивается и что в США геймеры проводят за компьютерными играми в среднем по 13 часов в неделю [3]. Следовательно, длительная неподвижность во время игры может быть важным фактором риска венозных тромбозов. Мы приводим описание 31-летнего пациента с обширным тромбозом глубоких вен, развившимся при длительной игре на видеопроставке «Плейстейшн»».

- РСР (пневмоцистная пневмония) и кандидоз слизистых оболочек у ранее здоровых мужчин-гомосексуалистов: доказательства впервые возникшего клеточного иммунодефицита [30].

«Хорошо известно, что приобретенный дефект Т-клеток развивается у взрослых с нелеченой болезнью Ходжкина, саркоидозом и вирусными инфекциями. Эти неадекватные Т-клеточные иммунодефициты характеризуются кожной анаергической реакцией и ослаблен-

ным пролиферативным ответом на митогены и антигены *in vitro*. В отсутствие иммуносупрессивной терапии оппортунистические инфекции развиваются редко. Недавно мы лечили несколько молодых, ранее здоровых мужчин-гомосексуалистов по поводу множественных эпизодов пневмонии, вызванной *P. carinii*, распространенного кандидоза слизистых оболочек и ряда вирусных инфекций. Клиническая картина и исследование функционального состояния клеточного иммунитета у этих пациентов выявило сходный тяжелый приобретенный Т-клеточный дефект. Ряд доказательств позволяют предполагать, что основным фактором развития иммунодефицита явилась цитомегаловирусная инфекция. Этот синдром представляет собой потенциально контагиозный иммунодефицит».

2.6. Пункт 5. Раздел «Информация о пациенте»

Описание в проверочном перечне CARE:

- 5а. Демографические характеристики пациента (возраст, пол, этническое происхождение, род занятий).
- 5б. Основные симптомы, имеющиеся у пациента (основные жалобы).
- 5в. Анамнез заболевания, семейный анамнез, психосоциальные особенности, включая питание, образ жизни, по возможности информация о наследственности, значимые сопутствующие заболевания, ранее перенесенные вмешательства и их исходы.

2.6.1. Пояснение

Мы предлагаем вносить в статью важную демографическую информацию о больном с обеспечением его анонимности. Характеристики, идентифицирующие пациента, должны в идеале включать возраст, пол, расу и этническое происхождение — они могут быть важными, если впоследствии будет описано множество аналогичных случаев. В табл. 2 приводятся некоторые идентификаторы личности, которые не следует указывать в описании случая, так как они могут раскрыть идентичность пациента (разработаны Министерством здравоохранения и социального обеспечения США).

Где это возможно и целесообразно, можно процитировать слова самого пациента о главных жалобах или симптомах, которые заставили его впервые обратиться к врачу с данной проблемой. Следует указать, как долго имелись симптомы и, если это имеет значение, их частоту, выраженность, локализацию, а также факторы, провоцирующие или купирующие симптоматику. Необходимо выделить сопутствующие заболевания, время их начала, рецидивирующий характер, ранее проводившееся и текущее лечение, а также исходы. Обсуждая аллергологический анамнез, необходимо назвать аллергены, даты и типы аллергических реакций [20].

Могут иметь значение и другие анамнестические данные, такие как:

- перинатальный анамнез: течение родов, длительность беременности, проводилось ли грудное вскармливание и как долго;
- психосоциальный анамнез (например, род занятий, наличие социальной поддержки, уровень образования);
- вид медицинской страховки;
- воздействие факторов окружающей среды (дома и на работе, возможное действие токсических факторов);
- образ жизни (сон, методы купирования стресса, физическая активность, злоупотребление психоактивными веществами, курение, употребление алкоголя, питание/диета);
- семейный медицинский анамнез (были ли у членов семьи такие же заболевания, как у пациента);
- информация о наследственности (имеющая отношение к описываемому случаю).

Таблица 2. Идентификаторы пациентов

Table 2. Patient identifiers

Персональные данные пациентов, запрещенные к раскрытию в США
http://www.hhs.gov/sites/default/files/hipaa-simplification-201303.pdf
<ul style="list-style-type: none">• Имя и фамилия• Географический регион• Даты, включая дату рождения, дату смерти, дату поступления/выписки• Указание возраста старше 89 лет требует дополнительного согласия, если только это указание не дано в виде возрастной категории «старше 90 лет»• Номера телефонов, факса и электронный адрес• Персональные идентификаторы (например, номер карточки соцобеспечения, номера историй болезни)• Универсальные адреса сетевых ресурсов (URL) и адреса интернет-протоколов (IP)• Биометрические идентификаторы, фотографии и снимки (без специального отдельного разрешения) [31]• Прочие уникальные характеристики или коды, идентифицирующие личность

2.6.2. Примеры

5а, 5б и 5в — Информация о пациенте.

- Семейная тромбофилия с не установленным ранее механизмом и неудовлетворительным ответом противосвертывающей системы на активированный протеин С: прогнозирование кофактора активированного протеина С [32].

«Описание случая: пробанд — мужчина 1942 года рождения. В возрасте 19 лет у него был первый эпизод тромбоза глубоких вен одной ноги. После этого он был здоров, тромбозов не было почти 20 лет. С 1980 по 1987 г. у него отмечались множественные эпизоды тромбоза глубоких вен не реже одного раза в год. Для лечения тромбозов назначали антагонисты витамина К на срок до 3 месяцев. Минимум дважды наличие тромбов было подтверждено с помощью флебографии. У пробанда развился посттромботический синдром нижних конечностей; других заболеваний не было. У нескольких родственников пробанда в анамнезе имелись аналогичные множественные эпизоды тромбоза глубоких вен (рис. 1). У его старшего брата (на 10 лет старше) (III-2) неоднократно отмечался тромбоз глубоких вен нижних конечностей, большинство эпизодов — в возрасте от 45 до 50 лет. Кроме того, у дяди (II-7) и тети (II-5) в анамнезе также имелись множественные эпизоды тромбоза. У младшей родственницы (IV-2) было клиническое подозрение на тромбоз глубоких вен во время третьей беременности, но флебографию выполнить не удалось по техническим причинам. Отец пробанда не имел отягощенного по тромбозам анамнеза, умер. Удалось обследовать 19 родственников (все живые родственники поколений II–IV), при этом были выявлены еще два не связанных между собой случая тромбофилии и врожденного неадекватного ответа на APC; медицинский анамнез этих пациентов кратко описан в пояснении к рис. 6».

- Холестатический гепатит, вызванный акрихином, при недифференцированном заболевании соединительной ткани [33].

«Женщина 45 лет афроамериканского происхождения обратилась в ревматологическую клинику по поводу недифференцированного заболевания соединительной ткани, которое проявлялось гистологически подтвержденным уртикарным дерматитом, воспалительным поражением суставов, слабостью и снижением массы тела, наличием антиядерных антител (1 : 160, данные иммунофлуоресцентного анализа — неравномерность окрашивания), антител к рибонуклеопротеину (RNP), Sm/RNP и ядерному хроматину».

2.7. Пункт 6. Раздел «Клинические данные»

Описание проверочного перечня CARE: описать значимые результаты физикального обследования.

2.7.1. Пояснение

В разделе «Клинические данные» следует привести значимые результаты физикального обследования и другие существенные клинические находки, при необходимости с указанием методов обследования. Они могут быть перечислены в текстовом виде, а также включать фотографии без идентификации личности пациента. В некоторых специальностях (например, в офтальмологии) для описания клинических данных используется довольно специфическая терминология, которая может потребовать дополнительных пояснений. Если клинических данных очень много, их можно представить в виде сводной таблицы или схемы. Значимые клинические данные, появившиеся в ходе лечения пациента, с указанием дат необходимо приводить в разделе «Динамическое наблюдение и исходы».

2.7.2. Пример

- Моноартрит, вызванный микобактерией туберкулеза, у ребенка [34].

«Девочка в возрасте 2 лет 10 месяцев (по этническому происхождению североамериканская индианка), ранее ничем не болевшая, обратилась с жалобами на опухание и утреннюю скованность левого коленного сустава, появившиеся около трех недель назад без каких-либо других симптомов. При первом обращении данных за инфекционные контакты не было. Первоначальное физикальное обследование выявило умеренную припухлость и повышение температуры в области левого коленного сустава с признаками внутрисуставного накопления жидкости и гипертрофии синовиальной оболочки. Сгибание и разгибание в этом суставе были ограничены на 10°. Температура тела у ребенка была нормальная, другие патологические симптомы отсутствовали. Данных за патологию легких не было, периферическая лимфаденопатия отсутствовала. Остальные результаты физикального обследования были в пределах нормы».

2.8. Пункт 7. Раздел «Хронология событий»

Описание проверочного перечня CARE: указать важные для конкретного случая даты и периоды (в виде таблицы или рисунка).

2.8.1. Пояснение

Хронология событий — это отражение значимых событий в анамнезе пациента в хронологическом порядке в виде схемы или таблицы. Хронология событий позволяет емко и кратко обобщить одно или несколько главных событий, относящихся к описываемому случаю, и дает читателю возможность сразу увидеть основные элементы этого случая. К основным элементам могут относиться краткий

медицинский анамнез пациента и семейный анамнез, основные жалобы, предрасполагающие факторы, диагностическое обследование, терапевтические и иные вмешательства, назначения и рекомендации других врачей, динамическое наблюдение и исходы. В некоторых случаях в хронологию событий могут быть включены рисунки.

2.8.2. Примеры

Лечение экулизумабом плазморезистентного атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с мутацией фактора комплемента H: описание случая [35] (рис. 2). Пациентоориентированная диабетологическая помощь детям: интегрированный, персонализированный, системный и мультидисциплинарный подход [16].

2.9. Пункт 8. Раздел «Диагностическое обследование и диагноз»

Описание проверочного перечня CARE:

- 8а. Методы диагностики (например, физикальное обследование, лабораторные анализы, инструментальные методы, опросники).
- 8б. Диагностические трудности (например, финансовые, языковые/культуральные).
- 8в. Обоснование диагноза, включая рассмотрение других диагнозов.
- 8г. Прогностические характеристики (например, стадии), где применимо.

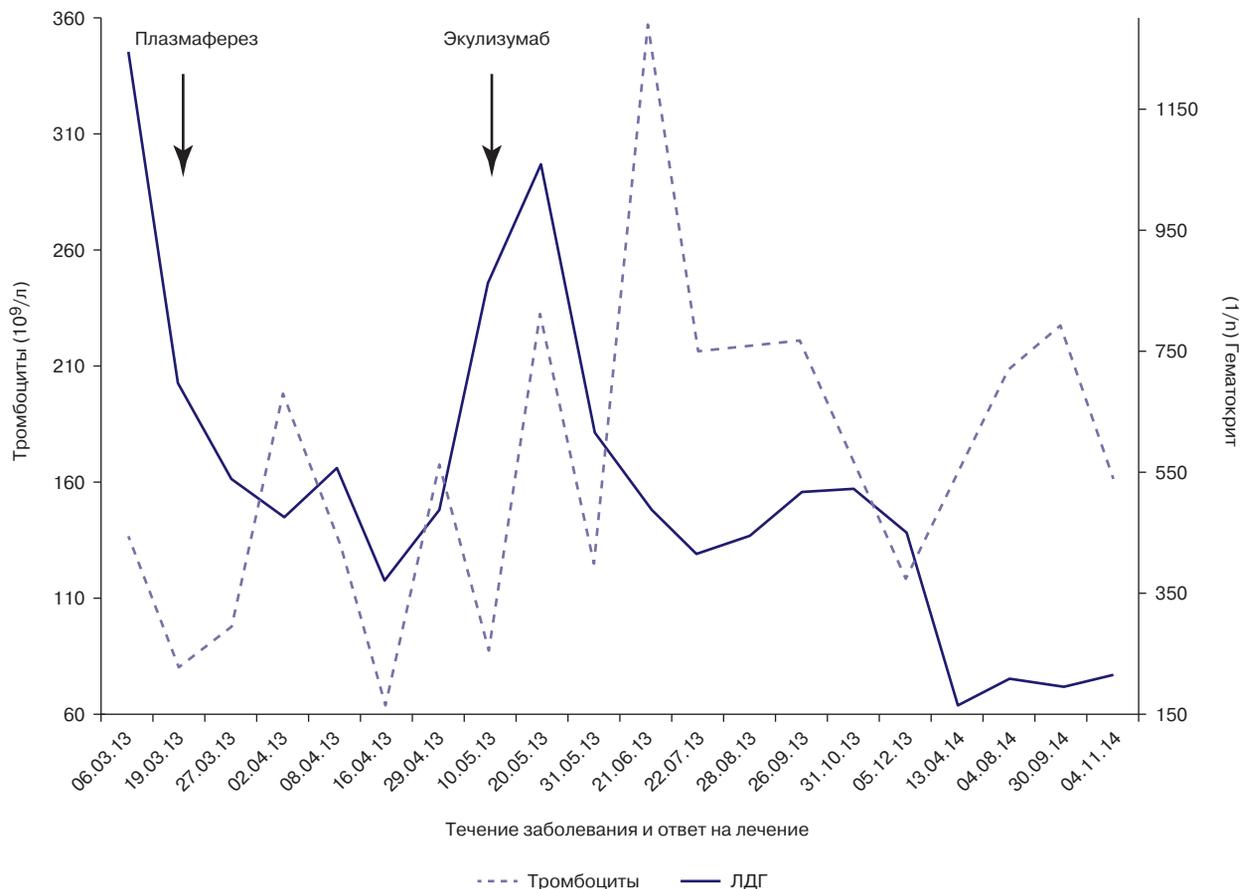
2.9.1. Пояснение

В большинстве описаний случаев представлены либо пациенты с редко встречающейся клинической картиной известного заболевания, либо первые описания ранее неизвестной патологии. В любом случае точный диагноз — это важнейший элемент описания случая, и авторы должны полностью охарактеризовать процесс диагностики. Независимо от того, имеет ли пациент редкие симптомы уже известной болезни, или же он служит первым примером ранее неизвестного заболевания, диагностическое обследование чрезвычайно важно. Мы рекомендуем описывать значимые результаты диагностического обследования с указанием дат их проведения (но без данных, идентифицирующих пациента). Сюда могут входить лабораторные анализы, рентгеновские снимки, результаты кардио- и коронарографии, заполненные пациентом опросники и т.д. [36]. Следует кратко привести значимые результаты, при необходимости с указанием диапазона нормальных значений [20]. В попытке установить причинно-следственную связь между неким воздействием и клиническим событием следует документировать временную последовательность и охарактеризовать выраженность этого воздействия до появления клинического синдрома [37]. Важные результаты диагностического обследования, выполненные в динамике, следует поместить в раздел «Динамическое наблюдение и исходы».

По возможности описание случая должно содержать литературные ссылки, подтверждающие или, напро-

Рис. 2. Течение заболевания и ответ на лечение. Время от момента поступления с деталями реакции тромбоцитов и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на плазмаферез и экулизумаб. Лечение экулизумабом плазморезистентного атипичного гемолитико-уремического синдрома, ассоциированного с мутацией фактора комплемента H: описание случая [35]

Fig. 2. Disease course and treatment response. The timeline from presentation detailing platelet and lactate dehydrogenase (LDH) response to plasma exchange and eculizumab. Plasma-resistant atypical hemolytic uremic syndrome associated with a complement factor H mutation treated with eculizumab: a case report [35]



тив, оспаривающие главную диагностическую гипотезу. Важно упомянуть другие диагностические проблемы, например трудности с выполнением обследования. Аналогичным образом следует обсудить данные, обосновывающие прогноз, на который могут повлиять такие факторы, как гистологическая картина, генетические аномалии, сопутствующие заболевания и использованные терапевтические вмешательства. Их можно более подробно уточнить в разделе «Обсуждение».

2.9.2. Примеры

2.9.2.1. 8a — *Диагностические методы (например, физикальное обследование, лабораторные анализы, методы визуализации, опросники)*

- Травма ветви лицевого нерва после биопсии поверхностной височной артерии: описание случая [38].

«Важные данные были получены в ходе нативной и контрастной магнитно-резонансной томографии (МРТ). Они выявили очаги ишемического церебрального глиоза, соответствующие возрасту пациента, без признаков острой внутримозговой патологии. Патологические изменения по ходу обоих VII черепно-мозговых нервов не визуализировались. В биоптате поверхностной ветви височной артерии не было обнаружено признаков тромбообразования, воспаления и гигантских клеток, что указывало на отсутствие височного артериита».

2.9.2.2. 8b — *Диагностические трудности (например, финансовые, языковые или культуральные)*

- Мальформация Киари I типа с сирингомиелией шейно-грудного отдела, имитирующая бибрахиальную амиотрофию: описание случая [39].

«Запоздалый диагноз послужил причиной постепенного ухудшения состояния нашего больного. Как сообщили родственники, первоначально ему был поставлен клинический диагноз мышечной дистрофии, который далее подтвердился результатами диагностического обследования, хотя нельзя не признать, что для исключения диагноза миодистрофии ему могла потребоваться повторная биопсия мышц (у нас есть сомнение, что это был правильный диагноз). Однако поскольку первоначальный диагноз был поставлен, пациент не обращался за дальнейшим обследованием в течение нескольких лет, так как со слов врачей он понял, что лечения его заболевания не существует. Десятилетия спустя дальнейшее обследование с применением несложных методов визуализации легко установило этиологию имевшихся у него симптомов. К сожалению, эта задержка с диагнозом привела к развитию необратимой и тяжелой хронической мышечной дистрофии. При такой выраженной атрофии и резкой слабости хирургическое вмешательство вряд ли бы привело к существенному функциональному улучшению».

Дифференциальная диагностика бибрахиальной атрофии и сирингомиелии очень важна. Мы не можем полностью исключить существование цервикоторакальной сирингомиелии и бибрахиальной амиотрофии как двух отдельных заболеваний, и это вызывает сомнения. Нам непонятно также, почему симптоматика у нашего пациента оставалась стабильной более 20 лет. Хотя в анамнезе у него не было травм головы или шеи, не исключено, что сирингомиелическая киста быстро увеличилась в динамике заболевания. Без визуализации в начале болезни это невозможно утверждать сколь угодно определенно».

2.9.2.3. 8в — *Обоснование диагноза, включая рассмотрение других диагнозов*

- Тяжелое поражение печени у двух больных с длительной лихорадкой: помните о семейной средиземноморской лихорадке [40].

«Дифференциальная диагностика. После тщательного анализа всего анамнеза обоих пациентов было решено выполнить молекулярно-генетический анализ гена *MEFV*. Быстрый скрининговый тест всей кодирующей последовательности гена *MEFV*, а также прицельное секвенирование выявили, что оба пациента страдали семейной средиземноморской лихорадкой, так как никаких других причин найти не удалось, а при последнем обследовании были соответствующим образом исключены инфекционные, злокачественные, аутоиммунные, ревматические и гепатобилиарные заболевания. И действительно, анализ мутаций показал, что у пациента мужского пола была гомозиготная альтерация *R202Q/R202Q* в экзоне 2 гена *MEFV*, а молодая женщина была гетерозиготой по консервативной мутации *M694V/O* в экзоне 10 и гомозиготой по мутации *R202Q/R202Q* в экзоне 2».

2.9.2.4. 8г — *Прогностические характеристики (например, стадии), где применимо*

- Прокальцитонин как диагностический и прогностический маркер сепсиса, вызванного кишечной инфекцией: описание случая [41].

«Прокальцитонин полезен для ранней диагностики сепсиса и помогает дифференцировать его от других воспалительных синдромов. Высокий уровень прокальцитонина (10 нг/мл) в данном случае позволяет предполагать серьезную бактериальную инфекцию и сепсис, служа предиктором неблагоприятного исхода и смерти».

2.10. Пункт 9. Раздел «Лечебные вмешательства»

Описание в проверочном перечне CARE:

- 9а. Виды вмешательств (например, медикаментозное, хирургическое, профилактическое, самостоятельные мероприятия, проводимые пациентом).
- 9б. Применение препаратов (например, дозировка, режим дозирования, длительность использования).
- 9в. Изменения вмешательств (с обоснованием).

2.10.1. Пояснение

В описаниях случаев основное внимание часто уделяется лечению, как и ключевой диагностической информации. В любом варианте мы рекомендуем охарактеризовать его достаточно подробно, чтобы использованные подходы можно было воспроизвести. В сложных или недостаточно определенных случаях вмешательства могут оказаться полезными рекомендации TiDieR (продолжение CONSORT), которые увеличат точность выполнения, прозрачность и воспроизводимость вмешательства [42].

В этом разделе нужно кратко объяснить, почему пациенту было проведено конкретное вмешательство (например, указать целевую медицинскую проблему, предшествующее лечение, клиническое течение и т.д.). Однако более подробное обоснование вмешательства мы предлагаем оставить для раздела «Обсуждение». Общий формат описания вмешательств указан далее (табл. 3). Описание случаев, в которых представлен причинный вред здоровью пациента, вред, должны содержать указание на производителя и торговое наименование средств, предположительно, нанесших этот ущерб. Следует объяснить изменения в ходе вмешательства и описать, какую медицинскую помощь оказали в других местах.

Таблица 3. Описания терапевтических вмешательств**Table 3.** Therapeutic intervention descriptions

2.10.2. Примеры**2.10.2.1. 9a — Виды вмешательств**

(например, медикаментозное, хирургическое, профилактическое, самостоятельные мероприятия, проводимые пациентом)

- Восьмилетнее динамическое наблюдение после ламинэктомии с депозитами пирофосфата кальция в шейном отделе желтой связки пациента с синдромом Коффина – Лоури: описание случая [43].

«Ход операции. Под общей анестезией в положении на животе получен доступ к пластинкам позвонков С1–С7 и высокоскоростной дрелью удалены их участки по 20 мм в ширину. Участки кальцификаций в местах сращений осторожно отделены от твердой мозговой оболочки, пластинки резецированы блоком вместе с кальцинатами. Участок задней дуги С1 шириной 15 мм удален с помощью высокоскоростной дрели. После ламинэктомии визуализировалась слабопульсирующая твердая мозговая оболочка. Твердая мозговая оболочка выглядела гипертрофированной, однако вскрывать ее мы не стали».

2.10.2.2. 9b — Применение препаратов (например, дозировка, режим дозирования, длительность использования)

- Коррекция поддерживающей дозы экулизумаба при лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома: описание случая и обзор литературы [44].

«Пациенту была начата индукционная терапия экулизумабом в дозе 900 мг внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 недель. Он хорошо ответил на лечение повышением числа тромбоцитов и улучшением функции почек. Больного перевели на поддерживающую терапию экулизумабом 1 раз в две недели, а гемодиализ прекратили».

- Вызванный полинаркоманией рецидив шизоаффективного расстройства, рефрактерного к большим дозам антипсихотиков: описание случая [45].

«Была начата экстренная седация зипрасидоном, лоразепамом, дроперидолом и зуклопентиксола ацетатом (табл. 4). Для профилактики экстрапирамидных побочных эффектов антипсихотиков назначили бензтропин. Достигнутый уровень седации был неудовлетворитель-

Таблица 4. Препараты, назначенные пациенту в отделении неотложной помощи и некоторые результаты наблюдения за его поведением**Table 4.** Medications administered to the patient in our emergency department and selected behavioral observations

Время	Название препарата, доза, путь введения	Дневник поведения
17:20	Примерно в момент поступления в отделение неотложной психиатрии	Крайне агрессивен, угрожает персоналу, бранится, демонстрирует оскорбительное поведение
17:26	Зипрасидон 20 мг в/м, лоразепам 2 мг в/м	–
17:30	Лоразепам 2 мг в/м	–
17:40	Зуклопентиксол ацетат 150 мг в/м, бензтропин 2 мг в/в	–
18:05	Лоразепам 2 мг в/м	Измерены жизненно важные показатели, выполнен венозный доступ, взята кровь
18:30	Дроперидол 10 мг в/м	Бранится, выкрикивает угрозы, агрессивен
22:30	Зипрасидон 20 мг в/м	–
23:00	Лоразепам 2 мг в/м	–
01:00	–	Под седацией, спокоен
04:00	Дроперидол 10 мг в/м, лоразепам 2 мг в/м	Воет, бранится, трясет кровать, угрожает персоналу
06:00	–	В состоянии седации, однако периодически бранится и выкрикивает угрозы
11:20	Зипрасидон 20 мг в/м	–
13:00	Дроперидол 25 мг в/м	Острое возбуждение, при транспортировке в психиатрическое отделение сопротивляется

ным, пациент оставался в состоянии резко выраженной ажитации, периодически дрался, с кратковременными эпизодами сонливости. Выполнять указания и соблюдать установленные персоналом ограничения не мог. На все попытки купирования ажитации и отвлечения внимания отвечал агрессией».

2.10.2.3. 9в — Изменения вмешательств (с обоснованием)

- Тяжелая рефрактерная аутоиммунная гемолитическая анемия с тепловыми и холодowymi аутоантителами с полным ответом на один курс ритуксимаба: описание случая [46].

«На фоне ежедневных сеансов плазмафереза с 5% раствором альбумина в объеме 3–4 л отмечалось частичное разрешение гемолиза. В общей сложности было проведено 7 ежедневных сеансов плазмафереза, которые привели к постепенному снижению активности ЛДГ и уровня билирубина и повышению концентрации гаптоглобина. Однако пациенту все еще требовались практически ежедневные гемотрансфузии. С учетом более ранних публикаций с отдельными наблюдениями положительного эффекта ритуксимаба при иммунных цитопениях мы прекратили плазмаферез и перевели пациента на терапию ритуксимабом в дозе 375 мг/м² еженедельно. В общей сложности за 4 недели пациент получил 4 дозы препарата. Хотя после начала лечения ритуксимабом вначале отмечалось повышение активности ЛДГ, признаков нарастания гемолиза не было. После первых двух курсов терапии ритуксимабом пациент продемонстрировал выраженное клиническое улучшение. Уровень гемоглобина у него стабилизировался, гемотрансфузии больше не требовались».

2.11. Пункт 10. Раздел «Динамическое наблюдение и исходы»

Описание в проверочном перечне CARE:

- 10а. Исходы, оцениваемые врачом и пациентом.
- 10б. Важные результаты обследования в динамике (положительные и отрицательные).
- 10в. Приверженность и переносимость проводимой терапии (и как ее оценивали).
- 10г. Нежелательные и неожиданные явления.

2.11.1. Пояснение

На протяжении всего ведения пациента мы рекомендуем указывать объективные и субъективные изменения в динамике для интересующих авторов исходов. Исходы, которые оцениваются врачом, должны включать объективные параметры, такие как лабораторные биомаркеры, данные физикального обследования и инструментальной визуализации. Динамика клинических данных помогает убедительно описать конкретный случай и подкрепляет обсуждение временных или иных связей между исходами и лечением — вопрос, который далее будет анализироваться в разделе «Обсуждение» [20, 27].

Описание результатов динамического наблюдения, включая исходы, которые регистрируются врачом или пациентом, может подкрепить доказательства причинно-следственной связи. Мы предлагаем указывать и другие виды лечения, которые получал пациент, а также их потенциальное влияние на исходы. Полезными могут оказаться консультации других специалистов и описание их точек зрения.

Если в центре внимания публикации находится какое-либо вмешательство, важно описать приверженность пациента этому вмешательству и методику сбора инфор-

мации об этом (например, дневник пациента, телефонные звонки, электронные устройства). Рекомендуется указать неблагоприятные эффекты вмешательства, если таковые были, и учесть, какими словами их описывал пациент, включая сами виды неблагоприятных эффектов, их частоту и интенсивность [22]. Во всех описаниях случаев нужно четко и ясно отметить наличие или отсутствия нежелательных явлений.

2.11.2. Примеры

2.11.2.1. 10а — Исходы, оцениваемые врачом и пациентом

- Тренировка безосознания и положительная динамика артериального давления, частоты мигренозных приступов и качества жизни [47].

«Восьминедельный курс тренировки безосознания плюс три дополнительные недели индивидуализированной практики безосознания привели к улучшению лично значимых и клинически значимых исходов.

По мнению пациентки, сильно уменьшился уровень воспринимаемого стресса. М.Р. не только стала спокойнее относиться к столь беспокоившей ее раньше нагрузке на работе, но ее рабочая нагрузка в действительности уменьшилась благодаря возросшей эффективности работы и улучшению концентрации. Например, она стала хорошо контролировать папку «входящие» в своей электронной почте, которая ранее была для нее источником постоянного стресса. При помощи методик фокусирования MBSR [mindfulness-based stress reduction — уменьшение стресса, основанное на безосознании]. — Прим. пер.] она разбивала входящую почту на отдельные задания, которые немедленно выполняла. Благодаря этому ей удалось избавиться от переполнения папки входящих писем, которая теперь становилась пустой несколько раз в день.

В ходе медитаций с применением безосознания также улучшились клинически важные объективные показатели, отражающие риск заболевания. М.Р. измеряла давление автоматизированным тонометром (Omron, модель HEM-609, Lake Forest, США) непосредственно до и после сеансов медитации и записывала полученные результаты. В первые 8 недель тренировки безосознания исходные показатели артериального давления обычно бывали повышенными и соответствовали артериальной гипертонии I ст. После 45-минутной медитации артериальное давление снижалось до высокого нормального диапазона значений, а через 10 недель практики — до нормальных значений. Максимальное среднее снижение систолического и диастолического артериального давления отмечалось примерно через 4 недели (–18,5 мм рт. ст. для систолического и –25,8 мм рт. ст. для диастолического). К 7-й неделе систолическое и диастолическое артериальное давление снизилось до высоких нормальных значений, а дальше продолжало снижаться до оптимальных показателей (рис. 1). В конце восьминедельной программы и еще трех недель непрерывной практики самоосознания и записи результатов средние показатели систолического и диастолического артериального давления перед медитацией значительно снизились. Если объединить все ежедневные результаты измерения артериального давления, то среднее их снижение было высоко статистически значимым: $p < 0,0001$ для снижения систолического и $p < 0,0004$ для снижения диастолического артериального давления за 11 недель (рис. 2). Примечательно, что по мере нормализации артериального давления разница

между показателями до и после медитации также уменьшалась, что указывало на то, что симпатический тонус у М.Р. удерживался на низком уровне.

Были проанализированы и другие симптомы и виды деятельности, которые она отслеживала, такие как мигренозные приступы и физическая активность. Частота мигреней уменьшилась, и благодаря тому, что М.Р. самостоятельно осознавала свои ощущения, было установлено, что мигрень теперь возникала только в зависимости от фазы менструального цикла. Понимание этого факта помогло ей соответствующим образом планировать свою жизнь и правильно применять препараты, купирующие приступ мигрени. Масса тела, с которой она так долго боролась, за 11 недель медитаций с применением безоценочного самоосознания не изменилась. М.Р. очень серьезно отнеслась к разделу «Отношение и намерения» своей восьминедельной программы уменьшения стресса за счет безоценочного самоосознания».

2.11.2.2. 10б — Важные результаты обследования в динамике (положительные и отрицательные)

- Успешное лечение острого церебеллита путем временного отведения спинномозговой жидкости через длинный туннельный наружный желудочковый дренаж (НЖД): длительное рентгенологическое наблюдение двух случаев [48].

«Исход и динамическое наблюдение (случай 1).

Ребенок был экстубирован на третий день, однако НЖД оставили, поддерживая давление 10 см водного столба. Его удалили после нагрузки на 9-й день. Повторная МРТ показала выраженное уменьшение отека мозжечка. Состояние ребенка улучшилось до 15/15 баллов по шкале комы Глазго, он был выписан на 11-й день после поступления без признаков неврологического дефицита. В ходе двухлетнего динамического наблюдения симптомы отсутствовали, результаты МРТ через 2 года также были нормальными».

«Исход и динамическое наблюдение (случай 2).

Состояние ребенка постепенно улучшалось, он стал лучше переносить грудное кормление. НЖД был удален через 10 дней. Повторная нативная и контрастная МРТ, а также МР-венография показали отсутствие поражения венозного русла и исчезновение всех патологических изменений, включая отек мозжечка, воспаление миндалин и гидроцефалию. Пациент был выписан на пероральном приеме дексаметазона с постепенным снижением дозы в течение нескольких недель. Через 1 год динамического наблюдения показаны отсутствие неврологического дефицита, нормальный рост и развитие».

2.11.2.3. 10в — Приверженность и переносимость проводимой терапии (и как ее оценивали)

- Вызванное кветиапином и связанное со сном поведение, напоминающее расстройство приема пищи: серия случаев [49].

«У наших больных присутствовал ряд важных факторов, предрасполагающих к парасомнии, включая высокий уровень стресса на работе, депрессию и тяжелое апноэ сна с высоким индексом возбуждения. Если у пациента с парасомнией имеется любое другое первичное расстройство сна, то лечение вначале должно быть направлено именно на него, что часто ведет к исчезновению парасомнии. У нашего первого пациента было тяжелое апноэ сна, по поводу которого он получал адекватное лечение. Однако, несмотря на хорошую приверженность, у пациента продолжались снохождение и связанное с нарушением сна расстройство приема пищи. Вероятно,

это было обусловлено увеличением медленноволновой фазы сна после применения ViPAR. Вторая пациентка вначале не смогла соблюдать рекомендации по применению CPAP, пока не прекратила прием кветиапина».

2.11.2.4. 10г — Нежелательные и неожиданные явления

- Изменение распределения дигоксина при почечной недостаточности — случай дигоксиновой интоксикации? [50]

«Мужчина 56 лет, с массой тела 77 кг, поступил с острым передним инфарктом миокарда; в анамнезе у него уже был инфаркт миокарда 2 года назад. У пациента был отек легких, вызванный левожелудочковой недостаточностью и частично ответивший на терапию фуросемидом и диаморфином. Периодически отмечались желудочковые экстрасистолы, которые хорошо купировались малыми дозами лидокаина. У пациента также имела место почечная недостаточность легкой степени, но в следующие 36 часов она ухудшилась с повышением мочевины в плазме до 125 мг% и креатинина до 2,03 мг%. На тот момент он получил суммарно 1 мг дигоксина перорально (13 мкг/кг) в три приема. Вскоре после приема третьей дозы и непосредственно перед планировавшимся введением препарата в дозе 0,25 мг внутримышечно у него развились разные формы аритмий, представленные на рис. 2, затем синусовый ритм восстановился. После введения указанной дозы дигоксина у пациента вновь развились нарушения ритма. Они не купировались внутривенным введением прокаинамида и внутривенным и пероральным назначением практолола (в разное время). Однако после перорального приема всего одной дозы дифенилгидантоина (50 мг) синусовый ритм вновь восстановился. Помимо этих препаратов, он получал гепарин, варфарин, ампициллин, калия хлорид и диазепам. Уровни дигоксина в плазме после приема четвертой дозы дигоксина представлены на рис. 2. Аритмии прекратились только после того, как концентрация дигоксина в плазме уменьшилась до уровня менее 1,7 нг/мл. Период полувыведения терминальной фазы ($T_{1/2\beta}$) равнялся 37,9 часа, а объем распределения (V_d) — 264 л (32,4 л/кг). Через несколько дней, после некоторого улучшения функции почек (мочевина — 47 мг%, креатинин — 1,37 мг%, клиренс креатинина — 41 мл/мин), ежедневный поддерживающий пероральный прием дигоксина в дозе 0,125 мг был возобновлен, при этом равновесная концентрация препарата в плазме составила 0,5 нг/мл, а объем распределения (V_d) — 349 л (4,5 л/кг)».

2.12. Пункт 11. «Обсуждение (включая выводы)»

Описание в проверочном перечне CARE: Обсуждение (включая выводы):

- 11а. Плюсы и минусы/ограничения ведения описанного случая.
- 11б. Относящаяся к данной проблеме медицинская литература.
- 11в. Обоснование выводов (включая оценку причины и эффектов).
- 11г. Основные уроки данного описания случая, или «что в сухом остатке».

2.12.1. Пояснение

Описания случаев могут дать новый взгляд на новые или редкие заболевания, необычную клиническую картину болезней, терапевтические вмешательства или наносимый ими вред [51]. Следует четко и ясно обсудить основные характеристики представленного случая и то новое,

что из него узнали. Важными темами для обсуждения могут быть базовые механизмы или принципы (патофизиологические, иммунологические, социальные) и диагностические проблемы, особенно если они помогают объяснить сделанные наблюдения. Необходимо сравнить результаты в представленном случае с результатами клинических исследований и описаний других случаев [12, 22]. Упомяните также рекомендации по проведению дополнительных исследований и дайте ссылки на опубликованные работы. Важно честно обсудить ограничения, включая то, что результаты, полученные в единственном случае, могут быть неприменимы к пациентам в целом [18].

Раздел «Выводы» обычно короткий и содержит основные уроки, преподанные конкретным случаем.

2.12.2. Примеры

2.12.2.1. 11a — Плюсы и минусы/ограничения ведения описанного случая

- Изменение распределения дигоксина при почечной недостаточности — случай дигоксиновой интоксикации? [50]

«Представленные нами здесь данные ограничены рамками клинической практики, и в приложении мы указали главные недостатки выполненных нами фармакокинетических расчетов. Однако, несмотря на трудности с получением точных значений истинного кажущегося объема распределения, наблюдавшиеся изменения слишком велики, чтобы их можно было объяснить только неточностями фармакокинетических расчетов. В действительности любое завышение истинных объемов только усиливает этот аргумент. Мы полагаем, что наблюдавшиеся изменения реальны и сыграли роль в развитии дигоксиновой интоксикации у этих пациентов. Для более точного понимания причин аномального распределения дигоксина при почечной недостаточности необходимы более корректные проспективные клинические исследования».

2.12.2.2. 11b — Относящаяся к данной проблеме медицинская литература

- Успешная пересадка сердца после 13-часовой ишемии донорского сердца с применением раствора ГТК (гистидин-триптофан-кетоглутарат): описание случая [16].
«Д-р Барнард с успехом применил систему гипотермической перфузии для презервации донорского сердца более 16 часов при выполнении гетеротопной трансплантации сердца [52]. Однако при выполнении ортотопных трансплантаций хирурги занимают более консервативные позиции. Случаев пересадки донорского сердца после периода ишемии более 6 часов известно немного. Долгосрочное динамическое наблюдение реципиентов сердца в Колумбийском университете Нью-Йорка и в больнице Альфреда в Австралии показало, что длительная ишемия (в среднем 5 часов) не ухудшает раннюю или отдаленную выживаемость и не повышает частоту ишемической болезни трансплантата [53, 54]. Публикации из клиник университета Западного Онтарио (Канада) и университета штата Алабама (Бирмингем, США) также продемонстрировали, что длительная ишемия (наибольшее время 457 и 479 минут соответственно) не влияет на отдаленную выживаемость пациентов после трансплантации сердца [55, 56]».

2.12.2.3. 11c — Обоснование выводов (включая оценку причины и эффектов)

- Слабость, ассоциированная с приемом статинов при *myasthenia gravis*: описание случая [57].
«Действительная частота индуцированной статинами миастении неизвестна; сообщений об ассоциирован-

ной с приемом статинов *myasthenia gravis* очень мало. Некоторое улучшение после отмены статина отмечалось лишь в 5 из 6 опубликованных случаев, а полное восстановление — только в одном.

Как статины могут привести к обострению *myasthenia gravis*, неизвестно. Возможно, что этот механизм в действительности представляет собой феномен “двойного удара” по нервно-мышечной передаче, нарушенной вследствие опосредованной антителами постсинаптической дисфункции ацетилхолиновых рецепторов, в сочетании с индуцированной статинами миопатией.

Явное развитие статиновой миопатии на фоне приема симвастатина еще до начала миастении у нашего пациента согласуется с возможностью второй (индуцированной аторвастатином) миопатии, совпавшей с дебютом *myasthenia gravis*. Улучшение симптомов после отмены аторвастатина привело к разрешению статиновой миопатии.

Мы рассматривали и другие возможные причины ухудшения состояния больного, такие как сепсис, спровоцированное стероидами обострение миастении, стероидная миопатия и холинергический криз, однако по клиническим данным сочли их менее вероятными.

Мы не можем полностью исключить, что обострение *myasthenia gravis* у нашего пациента просто отражало ее прогрессирование. Однако клиническое течение этого заболевания, а также наличие вызванных статином болей и слабости в проксимальных отделах конечностей (без бульбарных симптомов) еще до настоящего обращения указывают как минимум на то, что первоначальное ухудшение было связано с приемом статина.

Аналогично следует отметить, что улучшение состояния могло произойти вследствие иммуносупрессивной терапии по поводу *myasthenia gravis*, а не из-за отмены аторвастатина. Однако, вероятно, что в улучшении клинического состояния пациента сыграли значимую роль оба фактора.

Развитие других аутоиммунных заболеваний после начала лечения статинами, таких как дерматомиозит, ревматическая полимиалгия, васкулит и волчаночно-подобный синдром, указывает на вероятность того, что у предрасположенных лиц статины могут запустить иммунологический ответ, сходный с таковым при *myasthenia gravis*, индуцированной пеницилламином, но явно отличающийся по временным характеристикам. Однако с учетом малого числа сообщений и широкого применения статинов нельзя исключить чисто случайную ассоциацию».

2.12.2.4. 11г — Основные уроки данного описания случая, или «что в сухом остатке»

- Длительное выживание без медицинской помощи ребенка с анэнцефалией [58].
«Ребенок удовлетворял диагностическим критериям Медицинской научной группы по анэнцефалии. Таким образом, девочка стала дольше всего прожившим анэнцефалом, которому не требовались мероприятия по поддержанию жизни, такие как интубация или кормление через зонд. Зная об этой редкой возможности, врачи и семья должны принимать ориентированные на достижение цели решения по уходу за таким ребенком. Если ребенок пережил период ранней новорожденности, врачи должны предложить каждой семье проведение вакцинации и помощь по уходу за ребенком. Данный случай должен повлиять на практические подходы врачей, которые имеют дело с беременными женщинами, вынашивающими внутриутробного ребенка с анэнцефалией».

2.13. Пункт 12. Точка зрения пациента

Описание в проверочном перечне CARE: по возможности должны приводиться точка зрения или опыт с позиции пациента.

2.13.1. Пояснение

Везде, где это возможно и целесообразно, следует предоставить пациентам возможность кратко поделиться своей точкой зрения на оказанную медицинскую помощь. Пациенты могут описать, что вынудило их обратиться за медицинской помощью, какие изменения состояния они связывают с выполненным вмешательством или как оказанная медицинская помощь повлияла на их качество жизни. Сообщение о принципиально новом подходе к лечению может сильно зависеть именно от точки зрения больного. Пациенты могут быть соавторами публикации, что может потребовать дополнительного согласия в связи с утратой анонимности. Поделиться своим мнением — там, где это целесообразно, — может кто-то из близких пациента, например родитель несовершеннолетнего больного. В некоторых случаях это невозможно, так как автор — обычно врач — сам и является пациентом [59].

2.13.2. Пример

- Хронический риносинусит и синдром раздраженной кишки: описание случая [60].

«Я очень много двигаюсь, люблю играть в теннис и работать в саду. Симптомы, которые были у меня до обращения в Центр интегративной медицины имени Джорджа Вашингтона, не позволяли мне проводить свободное время так, как мне нравится. Я плохо спал, качество жизни в целом нельзя было назвать хорошим. После обращения в Центр интегративной медицины имени Дж. Вашингтона все симптомы уменьшились, а качество жизни потрясающее улучшилось.

Я не придерживался «элиминирующей диеты» как таковой. Вместо нее мне посоветовали исключить некоторые продукты в соответствии с результатами анализа. Когда я слишком нарушал эту диету, симптомы синусита обострялись. Теперь я могу контролировать симптомы, просто корректируя питание».

2.14. Пункт 13. Раздел «Информированное согласие»

Описание в проверочном перечне CARE: дал ли пациент информированное согласие? При необходимости его следует предоставить.

2.14.1. Пояснение

Медицинские журналы обычно требуют информированное согласие. По возможности у пациента следует взять подписанное информированное согласие на описание и публикацию его случая. Некоторые ситуации могут потребовать дополнительного согласия (например, если нельзя избежать потенциального раскрытия личности пациента, если пациент из США и ему больше 90 лет, при наличии фото или снимков, а также при описании редкой болезни).

В исключительных обстоятельствах или если пациент не способен сам дать согласие, его можно получить у близкого родственника. Для детей, возраст которых не позволяет давать самостоятельное согласие, его нужно получить у законного представителя.

Описания случаев часто содержат фразу, что «пациент дал информированное согласие» или «получить согласие невозможно, но было предпринято все возможное для получения согласия».

2.14.2. Примеры (рекомендации журналов по информированному согласию)

- BMJ Case Reports (<http://casereports.bmj.com/site/about/guidelines.xhtml#patientconsent>; доступно 22.10.2016) [61].

«Согласие больного»

Опубликование любой личной информации об идентифицируемом живом пациенте требует недвусмысленного согласия самого пациента или его законного представителя. Это требование соответствует британскому законодательству о защите данных. Мы хотели бы, чтобы авторы пользовались формой согласия BMJ, которая доступна на нескольких языках. Прежде чем подавать рукопись к публикации в BMJ Case Reports, вы должны подписать информированное согласие пациента (или его родственника / законного представителя). Пожалуйста, выполните максимально возможную анонимизацию сведений о пациенте, например о его возрасте, этническом происхождении, роде занятий. В отношении живых пациентов это является требованием закона; редакция не будет посылать вашу рукопись на рецензию без четко выраженного согласия пациента или его законного представителя. Если речь идет об умершем пациенте, то Закон о защите данных неприменим, но авторы должны взять разрешение у кого-то из родственников (желательно, близких). Если у вас нет согласия, подписанного умершим впоследствии пациентом, его законным представителем или членом семьи, то руководитель вашего отделения / медицинского учреждения или юрист учреждения должен взять на себя ответственность за то, чтобы были приняты все возможные попытки связаться с семьей пациента, и за то, что информация в статье представлена в достаточно анонимной форме, чтобы не нанести ущерба пациенту или его семье. Для этого нужно будет загрузить подписанный документ».

3. ОБСУЖДЕНИЕ

Описания случаев документируют возможности и вызовы, возникающие при оказании медицинской помощи отдельным пациентам. Они расширяют возможности и мотивацию врачей фиксировать особенности оказания медицинской помощи и вносить свой профессиональный вклад в рецензируемые медицинские журналы [4]. В центре внимания доказательной медицины также находится оказание помощи конкретному пациенту посредством интеграции «клинического опыта с наилучшими из существующих клинических доказательств, полученных в результате систематических научных исследований» [62]. Опытные врачи умело комбинируют свой клинический опыт (клиническое мышление и навыки, приобретенные в процессе ведения больных) и доказательные литературные данные — это и есть компоненты «рецепта» по улучшению медицинской помощи больным. Мы полагаем, что использование рекомендаций CARE по описанию случаев может облегчить и укрепить интеграцию доказательств и опыта для усовершенствования клинической науки, рекомендаций для клинической практики и медицинского образования [63].

Двигателем клинической науки являются гипотезы. Доказательства верности гипотезы основаны на априорной вероятности ассоциации между переменными, например имеющим диагностическое значение одиночным нуклеотидным полиморфизмом и неким заболеванием [64, 65]. Мы считаем, что качественные описания случаев представляют собой дополнительные априорные вероятности, которые могут сократить коли-

чество ложноположительных или ложноотрицательных данных. Информация из описаний случаев и систематического обзора описаний случаев [66] также может быть использована в рекомендациях для клинической практики [67].

Медицинское образование использует проблемноориентированное преподавание для формирования навыков клинического мышления, вначале на доказательных симуляционных случаях [68], а затем в ходе семинаров [69]. Мы считаем, что высококачественные описания случаев дают примеры из реальной жизни, которые могут тренировать критическое мышление, улучшить документирование медицинской помощи и сформировать навыки пожизненного обучения.

Описание случаев в соответствии с рекомендациями CARE

- Ретроспективные и основанные на практике
- Нет протоколов и контрольных групп
- Систематический сбор данных
- Перед публикацией требуется получить согласие

4. ОГРАНИЧЕНИЯ ОПИСАНИЙ СЛУЧАЕВ

Хотя описания случаев потенциально могут сигнализировать о причинно-следственной связи [51, 70], вероятности случайной ассоциации они обычно не исключают. Выбор пациентов, ведение которых представлено в большинстве описаний случаев, подвержен ошибке отбора: такие пациенты могут быть совсем не типичными для клинической практики, поэтому переносить полученные результаты на других больных следует с осторожностью [71]. Причинно-следственную связь могут обнаружить так называемые N-of-1 исследования (включающие одного пациента) — проспективные исследования, которые проводятся по протоколу [72], описания случаев, в центре внимания которых находятся закономерности физических, биологических или психологических феноменов, объединенных в функциональную единицу, а также описания случаев с отменой и повторным применением потенциального каузального фактора [73].

Исследование, включающее одного пациента (N-of-1 trials)

- Проспективные, научные или практические
- Есть протоколы и контроль
- Требуется заранее данное согласие
- Возможно участие пациента в разработке дизайна

Точные и прозрачные описания случаев очень трудно написать и опубликовать. Истории болезни зачастую ведутся неполно, неаккуратно, их трудно истребовать, может отсутствовать информация о важных вмешательствах, выполненных другими врачами, а динамическое наблюдение нередко недостаточно подтверждено документально. Опубликованные описания случаев не цитируются столь часто, как метаанализы или рандомизированные контролируемые исследования, а их влияние на научный прогресс ограничено [74]. Все эти факторы могут ограничивать количество написанных и, следовательно, опубликованных описаний случаев.

5. ВЫВОДЫ

Данный пояснительный и уточняющий документ был создан, чтобы проинформировать о проверочном перечне CARE, представить примеры хороших описаний и обсудить некоторые ограничения, часто сопутствующие описаниям случаев. В настоящее время систематический сбор данных «у постели больного» вполне возможен,

и описания случаев в соответствии с рекомендациями способствуют внедрению правильной тактики ведения для подходящего пациента в нужное время. Мы полагаем, что описания случаев могут предоставить доказательные данные прямо «от постели больного», что может пригодиться клинической науке, помочь при разработке клинических рекомендаций и улучшить качество медицинского образования.

ADDITIONAL INFORMATION

Данная статья является переводом оригинальной публикации “CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document” в Journal of Clinical Epidemiology (doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>), созданным с разрешения правообладателя (Elsevier Inc.) под руководством научного редактора и переводчика профессора, д.м.н. Е.Г. Старостиной (Москва, Россия), перевод впервые опубликован в Digital Diagnostics [75].

This article is a translation of the original paper “CARE guidelines for case reports: explanation and elaboration document” in the Journal of Clinical Epidemiology (doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.04.026>), prepared under the permission of the copyright holder (Elsevier Inc.) with supervision from the Scientific Editor by Professor E.G. Starostina, MD, PhD (translator) (Moscow, Russia), present translation was first published in Digital Diagnostics.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Заседание по выработке консенсуса CARE в 2012 г. состоялось в Энн Арбор (штат Мичиган, США) при финансовой поддержке со стороны отделения ортопедической хирургии, группы заместителя директора по науке Мичиганского университета (Энн Арбор, штат Мичиган, США) и фонда «Глобальный прогресс в здравоохранении и медицине» (номер гранта 201210-3). Групповые рабочие заседания CARE проходили в университете Оттавы (Оттава, Канада) (при поддержке директора университета Оттавы по науке), в Институте интегративной медицины (Портленд, штат Орегон, США) и Институте прикладной эпистемологии и методологии университета Виттен-Хердеке во Фрайбурге (Германия). Написание этой статьи не финансировалось ни прямо, ни косвенно.

FINANCING SOURCE

The 2012 CARE consensus meeting in Ann Arbor, Michigan, received funding from the Department of Orthopedic Surgery, the Office of the Executive Vice President of Research from the University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, and Global Advances in Health and Medicine (grant number: 201210-3). CARE planning and working group meetings have been hosted by the University of Ottawa, Ottawa, CA (D.M. is supported by a University Research Chair, University of Ottawa); Integrative Medicine Institute, Portland, Oregon; and the Institute for Applied Epistemology and Methodology at the University of Witten/Herdecke in Freiburg, Germany. No funding, direct or indirect, was received to write this article.

ВЫРАЖЕНИЕ БЛАГОДАРНОСТИ

В разработке рекомендации CARE участвовали D.G. Altman, J.K. Aronson, M.S. Barber, S. Biswas, J.J. Gagnier, P. Hanaway, C.M. Hayes, M. Helfand, M. Kaszkin-Bettag, H. Kiene, G.S. Kienle, B. Kligler, C.A. Koch, M. Mittelman, D. Moher, G. Plotnikoff, D.S. Riley, R. Rison, T. von Schoen-Angerer, L. Shamseer, R. Smith, H. Sox, N. Sudak, G.H. Sun, P. Tugwell, S. Vohra, P. Werthmann.

ACKNOWLEDGMENTS

Contributors to the CARE Guidelines include the following: Douglas G. Altman, Jeffrey K. Aronson, Melissa S. Barber, Swati Biswas, Joel J. Gagniers, Patrick Hanaway, Crystal M. Hayes, Mark Helfand, Marietta Kaszkin-Bettag, Helmut Kiene, Gunver S. Kienle, Benjamin Kligler, Christian A Koch, M. Mittelman, David Moher, Gregory Plotnikoff, David S. Riley, Richard Rison, Tido von Schoen-Angerer, Larissa Shamseer, R. Smith, Harald Sox, Nancy Sudak, Gordon H Sun, Peter Tugwell, S. Vohra, and Paul Werthmann.

ВКЛАД АВТОРОВ

D.S. Riley, M.S. Barber, J.J. Gagnier, G.S. Kienle, D. Moher и L. Shamseer разработали формат данной статьи вместе с другими соавторами. Соавторы принимали участие в создании рекомендаций CARE, делали предложения, свидетельствующие о глубоком понимании предмета, и редактировали рукопись. D.S. Riley организовал написание текста рукописи и процесс публикации с помощью M.S. Barber, J.J. Gagnier, G.S. Kienle и других соавторов.

AUTHOR'S CONTRIBUTION

David S. Riley, Melissa S. Barber, Joel J. Gagnier, Gunver S. Kienle, David Moher, and Larissa Shamseer developed the format for this article with input from other coauthors. The coauthors participated in the development of the CARE guidelines, offered insightful suggestions, and reviewed this manuscript. David S. Riley organized the writing of this manuscript and the publication process with input from Melissa S. Barber, Joel J. Gagnier, Gunver S. Kienle, and other coauthors.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- 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>
- Aronson JK. Anecdotes as evidence. *BMJ.* 2003;326(2):1346. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2005.00527.x>
- Sun GH, Aliu O, Hayward RA. Open-access electronic case report journals: the rationale for case report guidelines. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(10):1065–1070. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.04.001>
- Akers KG. New journal for publishing medical case reports. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(2):146–149. doi: <https://doi.org/10.3163/1536-5050.104.2.010>
- McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961;278(7216):1358. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(61\)90927-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(61)90927-8)
- CDC. Pneumocystis pneumonia e Los Angeles. *Morbidity Mortality Weekly Rep.* 1981;30(21):250–252.
- Rison R, Helfgott M. Acute paradoxical embolic cerebral ischemia secondary to possible May-Thurner syndrome and an atrial septal defect: a case report. *J Med Case Rep.* 2013;7:172. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-172>
- Driggers RW, Ho CY, Korhonen EM, et al. Zika virus infection with prolonged maternal viremia and fetal brain abnormalities. *N Engl J Med.* 2016;374(22):2142–2151. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601824>
- Kaszkin-Bettag M, Hildebrandt W. Case report on cancer therapies: the urgent need to improve the reporting quality. *Glob Adv Health Med.* 2012;1(2):8–10. doi: <https://doi.org/10.7453/gahmj.2012.1.2.002>
- Richason TP, Paulson SM, Lowenstein SR, Heard KJ. Case reports describing treatments in the emergency medicine literature: missing and misleading information. *BMC Emerg Med.* 2009;9:10. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-227X-9-10>
- Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med.* 2010;7(2):e1000217. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000217>
- Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(5):38–43. doi: <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.008>
- Galipeau J, Barbour V, Baskin P, et al. A scoping review of competencies for scientific editors of biomedical journals. *BMC Med.* 2016;14:16. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0561-2>
- Kienle GS, Meusers M, Quecke B, Hilgard D. Patient-centered Diabetes care in children: an integrated, Individualized, System-oriented, and multi-Disciplinary Approach. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(2):12–19. doi: <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.005>
- Jenicek M. *Clinical case reporting in evidence-based medicine.* 2nd ed. London/New York: Arnold and Oxford University Press; 2001. 231 p.
- Wei J, Chang CY, Chuang YC, et al. Successful heart transplantation after 13 hours of donor heart ischemia with the Use of HTK Solution: a case report. *Transplant Proc.* 2005;37(5):2253–2254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.03.055>
- Gish DS, Baer JA, Crabtree GS, et al. Impending aortic aneurysm rupture — a case report and review of the warning signs. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(5):32217. doi: <https://doi.org/10.3402/jchimp.v6.32217>
- Cooper D. How to write an original research paper (and get it published). *J Med Lib Assoc.* 2015;103(2):67–68. doi: <https://doi.org/10.3163/1536-5050.103.2.001>

ORCID

- David S. Riley**
<https://orcid.org/0000-0001-6903-6624>
- Gunver S. Kienle**
<https://orcid.org/0000-0001-9498-5944>
- Jeffrey K. Aronson**
<https://orcid.org/0000-0003-1139-655X>
- Tido von Schoen-Angerer**
<https://orcid.org/0000-0003-3601-7480>
- Peter Tugwell**
<https://orcid.org/0000-0001-5062-0556>
- Mark Helfand**
<https://orcid.org/0000-0003-4846-9900>
- Douglas G. Altman**
<https://orcid.org/0000-0002-7183-4083>
- Paul G. Werthmann**
<https://orcid.org/0000-0002-1808-7787>
- David Moher**
<https://orcid.org/0000-0003-2434-4206>
- Richard A. Rison**
<https://orcid.org/0000-0002-6088-8246>
- Larissa Shamseer**
<https://orcid.org/0000-0003-3690-3378>
- Christian A. Koch**
<https://orcid.org/0000-0003-0678-1242>
- Patrick Hanaway**
<https://orcid.org/0000-0002-7788-783X>
- Nancy L. Sudak**
<https://orcid.org/0000-0002-7393-1338>
- Marietta Kaszkin-Bettag**
<https://orcid.org/0000-0002-6515-2780>
- James E. Carpenter**
<https://orcid.org/0000-0003-3890-6206>
- Joel J. Gagnier**
<https://orcid.org/0000-0002-3162-3935>

19. Jha KN. How to write articles that get published. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(9):XG01–XG03. doi: <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8107.4855>
20. Cohen H. How to write a patient case report. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(19):1888–1892. doi: <https://doi.org/10.2146/ajhp060182>
21. Hopewell S, Clarke M, Moher D, et al. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and Conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2008;5(1):e20. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050020>
22. Davidson A, Delbridge E. How to write a research paper. *Paediatrics Child Health.* 2012;22(2):61–65. doi: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2011.05.009>
23. Vandembroucke J. Case reports in an evidence-based world. *JR Soc Med.* 1999;92(4):159–162. doi: <https://doi.org/10.1177/014107689909200401>
24. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science.* 1983;220(4599):868–871. doi: <https://doi.org/10.1126/science.6189183>
25. Labris G, Katsanos A, Karapetsa M, et al. Association between isotretinoin use and central retinal vein occlusion in an adolescent with minor predisposition for thrombotic incidents: a case report. *J Med Case Rep.* 2009;3:58. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-3-58>
26. Green BN, Johnson CD. How to write a case report for publication. *J Chiropr Med.* 2006;5(2):72–82. doi: [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60137-2](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60137-2)
27. Rison RA. A guide to writing case reports for the journal of medical case reports and BioMed central research notes. *J Med Case Rep.* 2013;7:239. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-239>
28. Turner L, Shamseer L, Altman DG, et al. Does use of the CONSORT Statement impact the completeness of reporting of randomized controlled trials published in medical journals? A Cochrane review. *Syst Rev.* 2012;1:60. doi: <https://doi.org/10.1186/2046-4053-1-60>
29. Chang HC, Burbridge H, Wong C. Extensive deep vein thrombosis following prolonged gaming ('gamer's thrombosis'): a case report. *J Med Case Rep.* 2013;7:235. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-235>
30. Gottlieb M, Schroff R, Schanker HM, et al. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously health homosexual men; evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981;305(24):1425–1431. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198112103052401>
31. Lang TA, Talerico C, Siontis GC. Documenting clinical and laboratory images in publications: the CLIP principles. *Chest.* 2012;141(16):1626–1632. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.11-1800>
32. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson P. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: Prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci.* 1993;90(3):1004. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.90.3.1004>
33. Namas R., Marquardt A. Case report and literature review: Quinacrine-induced Cholestatic Hepatitis in undifferentiated connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1354–1355. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.150050>
34. Rajakumar D, Rosenberg AM. Mycobacterium tuberculosis monoarthritis in a child. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2008;6:15. doi: <https://doi.org/10.1186/1546-0096-6-15>
35. Sevinc M, Basturk T, Sahutoglu T, et al. Plasma resistant atypical hemolytic uremic syndrome associated with a CFH mutation treated with eculizumab: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:92. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0575-y>
36. Cella D, Stone AA. Health-related quality of life measurement in oncology: Advances and opportunities. *Am Psychol.* 2015;70(2):175–185. doi: <https://doi.org/10.1037/a0037821>
37. Hill AB. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proc R Soc Med.* 1965;58(5):295–300.
38. Rison RA. Branch facial nerve trauma after superficial temporal artery biopsy: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:34. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-34>
39. Mora JR, Rison RA, Beudoun SR. Chiari malformation type I with cervicothoracic syringomyelia masquerading as bibrachial amyotrophy: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:11. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-9-11>
40. Gatselis NK, Skendros P, Ritis K, Dalekos GN. Severe liver involvement in two patients with long-term history of fever: remember familial Mediterranean fever. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016216941. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-216941>
41. Liu YJ, Du P, Rao J. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker for sepsis caused by intestinal infection: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(10):1311–1313.
42. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ.* 2014;348:g1687. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1600948>
43. Morino T, Ogata T, Horiuchi H, et al. Eight years of follow-up after laminectomy of calcium pyrophosphate crystal deposition in the cervical yellow ligament of patient with Coffine – Lowry syndrome: a case report. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(31):e4468. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004468>
44. Thomson N, Ulrickson M. Maintenance eculizumab dose adjustment in the treatment of atypical hemolytic uremic syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2016;4(8):773–776. doi: <https://doi.org/10.1002/ccr3.628>
45. Tucker M, Kekulawala S, Kent M, et al. Polysubstance-induced relapse of schizoaffective disorder refractory to high-dose antipsychotic medications: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):242. doi: <https://doi.org/10.1186/s13256-016-1031-3>
46. Gupta S, Szerszen A, Nakhil F, et al. Severe refractory autoimmune hemolytic anemia with both warm and cold autoantibodies that responded completely to a single cycle of rituximab: a case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:156. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-5-156>
47. Oberg E, Rempe M, Bradley R. Self-directed mindfulness training and improvement in blood pressure, migraine frequency, and quality of life. *Glob Adv Health Med.* 2013;2(2):20–25. doi: <https://doi.org/10.7453/gahmj.2013.006>
48. Waqas M, Hadi YB, Sheikh S, Shamin SM. Acute cerebellitis successfully managed with temporary cerebrospinal fluid diversion using a long tunnel external ventricular drain EVD: a long-term radiological follow-up of two cases. *BMJ Case Rep.* 2016;2016: bcr2016215631. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215631>
49. Tamanna S, Ullah MI, Pope CR, et al. Quetiapine-induced sleep-related eating disorder like behavior: a case series. *J Med Case Rep.* 2012;6:380. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-380>
50. Aronson JK, Grahame-Smith DG. Altered distribution of digoxin in renal failure: a case of digoxin toxicity? *Br J Clin Pharmacol.* 1976;3(6):1045–1051. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1976.tb00356.x>
51. Hauben M, Aronson JK. Gold standards in pharmaco-vigilance: the use of definitive anecdotal reports of adverse drug reactions as pure gold and high-grade ore. *Drug Saf.* 2007;30:645–655. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200730080-00001>
52. Wicomb WN, Cooper DK, Novitzky D, Barnard CN. Cardiac transplantation following storage of the donor heart by a portable hypothermic perfusion system. *Ann Thorac Surg.* 1984;37(8):243. doi: [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)60333-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)60333-5)
53. Morgan JA, John R, Weinberg AD, et al. Prolonged donor ischemic time does not adversely affect long-term survival in adult patients undergoing cardiac transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(5):1624–1633. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-5223\(03\)01026-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)01026-2)
54. Briganti EM, Bergin PJ, Rosenfeldt FL, et al. Successful long-term outcome with prolonged ischemic time cardiac allografts. *J Heart Lung Transpl.* 1995;14(5):840–845.
55. Del Rizzo DF, Menkis AH, Pflugfelder PW, et al. The role of donor age and ischemic time on survival following orthotopic heart transplantation. *J Heart Lung Transpl.* 1999;18(4):310–319. doi: [https://doi.org/10.1016/s1053-2498\(98\)00059-x](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(98)00059-x)

K.G.M. Moons¹, D.G. Altman², J.B. Reitsma¹, J.P.A. Ioannidis³, P. Macaskill⁴, E.W. Steyerberg⁵, A.J. Vickers⁶, D.F. Ransohoff⁷, G.S. Collins²

¹ Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, PO Box 85500, 3508 GA Utrecht, Утрехт, Нидерланды

² Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Botnar Research Centre, University of Oxford, Oxford OX3 7LD, Оксфорд, Великобритания

³ Stanford Prevention Research Center, School of Medicine, Stanford University, 291 Campus Drive, Room LK3C02, Li Ka Shing Building, 3rd Floor, Stanford, CA 943055101, Стэнфорд, США

⁴ Screening & Test Evaluation Program (STEP), School of Public Health, Edward Ford Building (A27), Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Сидней, Австралия

⁵ Department of Public Health, Erasmus MC-University Medical Center Rotterdam, PO Box 2040, 3000 CA, Rotterdam, Роттердам, Нидерланды

⁶ Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 307 East 63rd Street, 2nd Floor, Box 44, New York, NY 10065, Нью-Йорк, США

⁷ Departments of Medicine and Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill, 4103 Bioinformatics, CB 7080, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599-7080, Чапел-Хилл, США

Прозрачная отчетность о многофакторной предсказательной модели для индивидуального прогнозирования или диагностики (TRIPOD): разъяснения и уточнения

Контактная информация:

Karel G.M. Moons, PhD, Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht

Адрес: PO Box 85500, 3508 GA Utrecht, the Netherlands, e-mail: K.G.M.Moons@umcutrecht.nl

Статья поступила: 15.03.2023, принята к печати: 14.04.2023

Руководство TRIPOD (*Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis*) содержит контрольный перечень из 22 пунктов рекомендаций, предложенных для повышения качества отчетности по исследованиям, в которых разрабатывали, проверяли или обновляли предсказательные модели для диагностики или прогнозирования. Руководство TRIPOD направлено на повышение прозрачности отчета об исследовании предсказательной модели независимо от использованных методов. Этот документ с пояснениями и уточнениями включает обоснование, разъяснения значений каждого пункта рекомендаций, обсуждение важности прозрачной отчетности для оценки риска систематических ошибок и клинической полезности предсказательной модели. Каждая рекомендация руководства TRIPOD подробно объясняется, приводятся опубликованные примеры правильного представления результатов. Документ также содержит ценную справочную информацию, которую следует учитывать при разработке, проведении и анализе исследований предсказательных моделей. Рекомендуем авторам включать в свои работы все пункты контрольного перечня, что облегчит оценку исследования редакторами, рецензентами, читателями и исследователями, проводящими систематическое обобщение результатов таких исследований. Контрольный перечень TRIPOD также доступен по адресу: www.tripod-statement.org.

Данная статья является переводом на русский язык. Оригинальная статья опубликована в *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(1):W1–W73. doi: <https://doi.org/10.7326/M14-0698>. Перевод и повторная публикация осуществлены с разрешения правообладателя. Перевод и научное редактирование выполнены д.м.н. Р.Т. Сайгитовым (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8915-6153>). Перевод впервые опубликован в *Digital Diagnostics*. doi: <https://doi.org/10.17816/DD110794>. Публикуется с незначительными изменениями, связанными с литературным редактированием текста перевода.

Для цитирования (перевод): Moons K.G.M., Altman D.G., Reitsma J.B., Ioannidis J.P.A., Macaskill P., Steyerberg E.W., Vickers A.J., Ransohoff D.F., Collins G.S. Прозрачная отчетность о многофакторной предсказательной модели для индивидуального прогнозирования или диагностики (TRIPOD): разъяснения и уточнения. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(2):109–187. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2557>

Для цитирования (оригинальная статья): Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JP, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):W1–W73. doi: <https://doi.org/10.7326/M14-0698>

ВВЕДЕНИЕ

В медицине поставщики медицинских услуг принимают многочисленные решения (зачастую совместно с пациентом) на основе оцениваемой вероятности наличия определенного заболевания или состояния (диагностические условия, *diagnostic setting*) или определенного события, которое произойдет в будущем (прогностические условия, *prognostic setting*) у человека. В диагностике вероятность наличия определенного заболевания может использоваться, например, для информирования о необходимости дальнейшего обследования пациентов, начала лечения или убеждения пациентов в том, что серьезная причина их симптомов маловероятна. В прогнозировании предсказания могут использоваться для планирования образа жизни или терапевтических решений на основе риска наступления определенного исхода или состояния здоровья в течение определенного периода [1–3]. Такие оценки риска могут быть полезны при распределении пациентов по группам риска в исследованиях, посвященных терапевтическим вмешательствам [4–7].

И в диагностике, и в прогнозировании оценки вероятности обычно основываются на комбинировании информации о многочисленных предикторах (*predictors*), наблюдаемых или измеренных у человека [1, 2, 8–10]. Единичные предикторы, как правило, не дают надежных оценок диагностической или прогностической вероятности или рисков [8, 11]. Практически во всех областях медицины многофакторные диагностические и прогностические модели, предсказывающие риск, разрабатывают, проверяют, обновляют и внедряют, чтобы помочь врачам и отдельным лицам в оценке вероятностей развития заболевания и повлиять на принятие ими решений. Многофакторная предсказательная модель (*multi-variable prediction model*) — математическое уравнение, связывающее несколько предикторов у отдельного индивида с вероятностью или риском наличия (диагнозом) или возможным возникновением в будущем (прогнозом) конкретного исхода [10, 12]. Предсказательную модель (*prediction model*) еще называют моделью предсказания рисков (*risk prediction model*), предиктивной моделью (*predictive model*), прогностическим индексом (*prognostic index*) или правилом (*prognostic rule*), шкалой риска (*risk score*) [9].

Предикторы называют также ковариатами (*covariates*), маркерами риска (*risk indicators*), прогностическими факторами (*prognostic factors*), детерминантами (*determinants*), результатами тестирования (*test results*) или, в статистическом смысле, независимыми переменными (*independent variables*). Предикторами могут быть демографические характеристики (например, возраст и пол), данные анамнеза, физикального обследования, инструментальной визуализации, электрофизиологического исследования, анализов крови и мочи, цитологического и гистологического исследований, стадии или характеристики болезни, результаты геномных, протеомных, транскриптомных, фармакогеномных, метаболомных и других новых биологических измерений.

Предикторы называют также ковариатами (*covariates*), маркерами риска (*risk indicators*), прогностическими факторами (*prognostic factors*), детерминантами (*determinants*), результатами тестирования (*test results*) или, в статистическом смысле, независимыми переменными (*independent variables*). Предикторами могут быть демографические характеристики (например, возраст и пол), данные анамнеза, физикального обследования, инструментальной визуализации, электрофизиологического исследования, анализов крови и мочи, цитологического и гистологического исследований, стадии или характеристики болезни, результаты геномных, протеомных, транскриптомных, фармакогеномных, метаболомных и других новых биологических измерений.

Karel G.M. Moons¹, Douglas G. Altman², Johannes B. Reitsma¹, John P.A. Loannidis³, Petra Macaskill⁴, Ewout W. Steyerberg⁵, Andrew J. Vickers⁶, David F. Ransohoff⁷, Gary S. Collins²

¹ Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, PO Box 85500, 3508 GA Utrecht, the Netherlands

² Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Botnar Research Centre, University of Oxford, Oxford OX3 7LD, United Kingdom

³ Stanford Prevention Research Center, School of Medicine, Stanford University, 291 Campus Drive, Room LK3C02, Li Ka Shing Building, 3rd Floor, Stanford, CA 943055101, USA

⁴ Screening & Test Evaluation Program (STEP), School of Public Health, Edward Ford Building (A27), Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia

⁵ Department of Public Health, Erasmus MC-University Medical Center Rotterdam, PO Box 2040, 3000 CA, Rotterdam, the Netherlands

⁶ Department of Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 307 East 63rd Street, 2nd Floor, Box 44, New York, NY 10065, USA

⁷ Departments of Medicine and Epidemiology, University of North Carolina at Chapel Hill, 4103 Bioinformatics, CB 7080, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599-7080, USA

Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. Translation into Russian

The TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis) Statement includes a 22-item checklist, which aims to improve the reporting of studies developing, validating, or updating a prediction model, whether for diagnostic or prognostic purposes. The TRIPOD Statement aims to improve the transparency of the reporting of a prediction model study regardless of the study methods used. This explanation and elaboration document describes the rationale; clarifies the meaning of each item; and discusses why transparent reporting is important, with a view to assessing risk of bias and clinical usefulness of the prediction model. Each checklist item of the TRIPOD Statement is explained in detail and accompanied by published examples of good reporting. The document also provides a valuable reference of issues to consider when designing, conducting, and analyzing prediction model studies. To aid the editorial process and help peer reviewers and, ultimately, readers and systematic reviewers of prediction model studies, it is recommended that authors include a completed checklist in their submission. The TRIPOD checklist can also be downloaded from www.tripod-statement.org.

This article is the translation in to Russian by Dr. Ruslan Saygıtov (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8915-6153>) from the original published in [Ann Intern Med. 2015;162:W1-W73. doi: <https://doi.org/10.7326/M14-0698>].

For citation: Moons Karel G.M., Altman Douglas G., Reitsma Johannes B., Loannidis John P.A., Macaskill Petra, Steyerberg Ewout W., Vickers Andrew J., Ransohoff David F., Collins Gary S. Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and Elaboration. Translation into Russian. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(2):109–187. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2557>

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

Многофакторные предсказательные модели делятся на две широкие категории: диагностические и прогностические (вставка А). В диагностической модели (*diagnostic model*) несколько (2 и более) предикторов, часто называемых результатами диагностических тестов (*diagnostic test results*), объединяют для оценки вероятности того, что определенное состояние или заболевание присутствует (или отсутствует) в момент предсказания (вставка Б). Такие модели разрабатывают и впоследствии применяют в отношении лиц, у которых подозревают такое состояние.

В прогностической модели (*prognostic model*) несколько предикторов объединяют для оценки вероятности конкретного исхода или события (например, наступления смерти, развития рецидива болезни, осложнения или ответа на терапию), которое может произойти в конкретный период в будущем. Этот период может варьировать от нескольких часов (например, предсказание послеоперационных осложнений [13]) до нескольких недель или месяцев (например, предсказание 30-суточной летальности после операции на сердце [14]) или даже лет (например, 5-летний риск развития сахарного диабета 2-го типа [15]).

Суть предсказания в диагностике заключается в оценке вероятности того, что конкретный исход или заболевание присутствует (или нет) у индивидуума в определенный момент времени, т.е. в момент предсказания ($T = 0$). В прогнозировании предсказание дается в отношении того, наступит ли конкретное событие или исход у индивидуума в течение определенного периода времени. Иными словами, в диагностическом предсказании предполагается одномоментная связь (*cross-sectional relationship*), тогда как в прогностическом — отсроченная связь

(*longitudinal relationship*). Тем не менее в исследованиях диагностических моделей часто необходим временной интервал между измерением предиктора (проведением исследуемого теста, *index test*) и выполнением референсного теста (*reference standard*). В идеале этот интервал должен быть как можно короче, без начала какого-либо лечения в этот период.

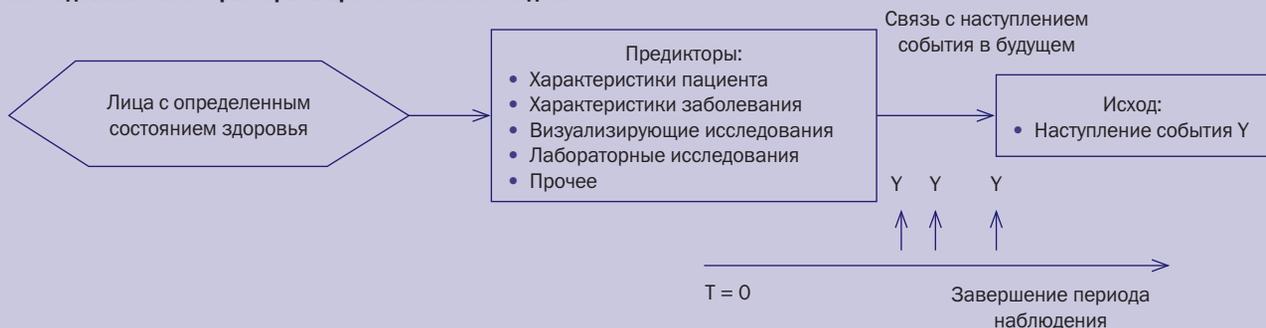
Прогностические модели разрабатываются и применяются в отношении лиц, подверженных риску наступления определенного исхода, пациентов с уже выявленным заболеванием или здоровых лиц. Например, это могут быть модели для предсказания возникновения рецидивов, осложнений или наступления смерти в определенный период после установления конкретного диагноза. Но также это могут быть модели для предсказания наступления исхода в течение определенного периода у лиц без конкретного заболевания, например в случае предсказания риска развития диабета 2-го типа [16], сердечно-сосудистых событий у здоровых людей среднего возраста [17], риска развития преэклампсии у беременных [18]. Таким образом, мы используем термин «прогностический» (*prognostic*) в широком смысле, имея в виду предсказание исхода в будущем у лиц, подверженных риску этого исхода, а не в узком смысле — как предсказание исхода у пациентов с определенным заболеванием, получающих или не получающих лечение [1]. Основное различие между диагностическими и прогностическими моделями заключается в концепции времени. Исследования диагностических моделей, как правило, одномоментные (*cross-sectional*), а прогностических моделей — когортные (*longitudinal*). В настоящей статье и диагностические, и прогностические модели мы называем предсказательными моделями (*prediction models*), уделяя внимание вопросам, свойственным каждому типу моделей.

Вставка А. Схематическое представление исследований диагностических и прогностических предсказательных моделей

Исследование многофакторной диагностической модели



Исследование многофакторной прогностической модели



Вставка Б. Сходства и различия между диагностическими и прогностическими предсказательными моделями

Несмотря на различия в природе предсказания (отношение к времени), между диагностическими и прогностическими моделями есть много общего, в том числе:

- тип исхода часто двоичен (*binary*) — целевое заболевание присутствует или отсутствует (при диагностике); событие в будущем возникает или не возникает (при прогнозе);
- основная цель — с учетом значений двух и более предикторов оценить вероятность (*probability*) наличия или наступления целевого состояния у пациентов для их последующего информирования и принятия клинического решения;
- одинаковые проблемы, свойственные разработке многофакторной предсказательной модели, а именно выбор предикторов, стратегии построения моделей, обработка предикторов с непрерывной шкалой измерения (*continuous predictors*), опасность чрезмерной аппроксимации или переобучения (*overfitting*);
- одинаковые показатели для оценки эффективности модели (*model performance*).

Ниже приведены различные термины для обозначения сходных характеристик исследований диагностического и прогностического моделирования.

Исследование моделирования диагностического предсказания (<i>diagnostic prediction modeling study</i>)	Частичная проверка (<i>partial verification</i>)	Прогностические факторы или показатели (<i>prognostic factors/indicators</i>)
Исследуемые диагностические тесты (<i>index tests</i>)	Объясняющие переменные (<i>explanatory variables</i>), предикторы, ковариаты (<i>X-переменные</i>)	Событие (<i>event</i>); наступление в будущем: да или нет
Целевое (<i>target</i>) заболевание/патология (наличие или отсутствие)	Исход, результат (<i>Y-переменная, outcome</i>) Отсутствующие исходы (<i>missing outcomes</i>)	Определение и регистрация события (<i>event measurement</i>)
Референсный диагностический тест (<i>reference standard</i>) и подтверждение диагноза (<i>disease verification</i>)	Исследование моделирования прогностического предсказания (<i>prognostic prediction modeling study</i>)	Выбывшие из-под наблюдения (<i>loss to follow-up</i>) и цензурирование (<i>censoring</i>)

РАЗРАБОТКА, ПРОВЕРКА И ОБНОВЛЕНИЕ ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ

Исследования предсказательных моделей могут быть посвящены разработке (*development*) новой модели [10], оценке характеристик модели (часто называемой проверкой модели, *model validation*) с последующим ее обновлением (*updating*) или без него [19–21] или в комбинации вышеперечисленного (вставка В и рис. 1).

Разработка предсказательной модели включает выбор предикторов и их объединение в многофакторную модель. Для предсказания одномоментных (диагностических) и краткосрочных исходов (например, 30-суточной летальности) обычно используют логистическую регрессию (*logistic regression*), для предсказания долгосрочных исходов (например, 10-летнего риска) — регрессию Кокса (*Cox regression*). Исследования предсказательных моделей могут быть нацелены также и на количественную оценку дополнительной предсказательной ценности (*incremental/added predictive value*) конкретного предиктора (например, недавно обнаруженного) [22] для существующей модели.

Количественная оценка предсказательной способности модели на тех же данных, на которых она была разработана (часто называемая предполагаемой эффективностью, *apparent performance*) (см. рис. 1), будет давать слишком оптимистичную оценку эффективности модели из-за чрезмерной аппроксимации (переобучения — слишком мало событий исхода, по сравнению с числом потенциальных предикторов, *overfitting*) и использования стратегий выбора предикторов (*predictor selection strategies*) [23–25]. Поэтому исследования, где разрабатывают новые предсказательные модели, всегда должны включать какие-либо формы внутренней проверки (*internal validation*) для количественной оценки любого оптимизма эффективности предсказаний (например, калибровка (*calibration*) и различение (*discrimination*)) и последующей корректировки модели. Внутренняя проверка предполагает использование только исходной выборки (*original study sample*) и включает такие методы, как бутстреппинг (*bootstrapping*) или перекрестную проверку (*cross-validation*). Внутренняя проверка — неотъемлемая часть разработки модели [2].

После разработки предсказательной модели настоятельно рекомендуется оценить ее эффективность (*performance*) на других данных (не тех, которые использовали для разработки модели). Внешняя проверка (*external validation*) (вставка В и рис. 1) [20, 26] требует, чтобы для каждого индивидуума в новом наборе данных предсказания исхода были выполнены исходной моделью (т.е. опубликованной моделью (*published model*) или по формуле регрессии (*regression formula*)), а полученные результаты сравнены с фактическими исходами. Внешняя проверка может выполняться с использованием данных, собранных теми же исследователями, обычно с учетом тех же предикторов, определений исхода и способов их регистрации, что и в исходной модели, но в более поздний период — временная, или ограниченная, проверка (*temporal/narrow validation*); или собранных другими исследователями в другом лечебном учреждении или в другой стране (что случается достаточно редко [27]) с учетом других определений и способов регистрации — географическая (*geographic validation*), или широкая (*broad validation*), проверка; или собранных у схожих участников, но в других условиях (например, модель, разработанная на основе данных учреждений, оказывающих специализированную медицинскую помощь (*secondary care*), оценивается на схожих пациентах из учреждений первичной медицинской помощи (*primary care*)); либо собранных у участников другого типа (например, модель разрабатывают на взрослых пациентах, а проверяют на детях; или модель, разработанную для прогнозирования фатальных событий (*fatal events*), проверяют на данных о нефатальных событиях (*nonfatal events*)) [19, 20, 26, 28–30]. В случае низкой эффективности (например, при систематических ошибках калибровки), определенной при внешней проверке, модель может быть обновлена или скорректирована (например, путем повторной калибровки или добавления нового предиктора) с использованием проверочного набора данных (*validation data set*) (вставка В) [2, 20, 21, 31].

Случайное разделение одного набора данных на две отдельные группы (для разработки и проверки модели) — частое явление в исследованиях предсказательных моделей. Такой метод ошибочно считают примером внешней проверки. Однако такой подход является слабой и неэф-

фективной формой внутренней проверки, поскольку для разработки модели используются не все имеющиеся данные [23, 32]. Если доступный набор данных достаточно велик, то более эффективным подходом будет его разделение по времени сбора с разработкой модели на данных одного периода и оценкой ее эффективности на данных другого периода (временная проверка, *temporal validation*). Разделение одного набора данных по временным периодам для целей проверки разрабатываемой модели считается промежуточным этапом между ее внутренней и внешней проверкой.

Вставка В. Типы исследований предсказательных моделей

Исследования по разработке предсказательной модели без проверки* на независимых данных нацелены на разработку одной (или более) прогностической или диагностической предсказательной модели на основе имеющегося набора данных (*development set*). В таких исследованиях, как правило, определяют значимые для исхода предикторы, каждому предиктору в многомерном анализе присваивают скорректированные коэффициенты, разрабатывают модель для индивидуальных предсказаний, выполняют количественную оценку предсказательной эффективности (*predictive performance*) модели (например, таких ее параметров, как различие, калибровка, классификация) на данных, использованных для ее разработки. Иногда на этапе разработки модели исследователи могут выполнять количественную оценку дополнительной предсказательной значимости (*incremental/added predictive value*) конкретного предиктора (например, недавно обнаруженного). Результаты исследований, где при разработке модели используют небольшие наборы данных, могут оказаться чересчур оптимистичными. В таких случаях корректность модели проверяют методами многократной/повторной генерации выборок (бутстреппинг (*bootstrapping*), метод складного ножа (*jack-knife*), перекрестная проверка (*cross-validation*)). Эти методы позволяют количественно оценить оптимистичность предсказательной эффективности разрабатываемой модели и ожидаемые характеристики модели при ее применении у других представителей популяции, из которой был получен набор данных, использованный для разработки модели (*source population*) (см. рис. 1). Методы многократной/повторной генерации выборок (*resampling techniques*) часто называют внутренней проверкой модели (*internal validation of the model*), поскольку здесь задействованы лишь те данные, которые использовали для разработки этой модели. Внутренняя проверка — неотъемлемая часть исследований по разработке предсказательных моделей (см. рис. 1 и вставку Е).

Исследования по разработке предсказательных моделей с проверкой* на независимых данных преследуют те же цели, что и предыдущий тип исследований, с той лишь разницей, что количественную оценку эффективности модели выполняют на основе данных, которые не использовали в разработке модели (см. рис. 1). Такие данные могут быть собраны, например: 1) теми же исследователями с учетом тех же предикторов, определений и оценок исходов, что и в исходной модели, но отобранных из более позднего периода — временная, или ограниченная, проверка (*temporal/narrow validation*); 2) другими исследователями в другом лечебном учреждении или другой стране (что случается достаточно редко [27]) с учетом других

определений и оценок — географическая, или широкая, проверка (*geographic/broad validation*); 3) у участников со схожими характеристиками, но в других условиях (например, модель, изначально разрабатываемая на основе данных пациентов, которые обратились за специализированной медицинской помощью (*secondary care*), затем оценивается на схожих данных пациентов, обратившихся за первичной медицинской помощью (*primary care*)); 4) либо у участников другого типа (например, модель разрабатывают на взрослых пациентах, а проверяют на детях; или модель, разработанную для прогнозирования фатальных событий (*fatal events*), затем оценивают на основе данных о нефатальных событиях (*nonfatal events*)). Произвольное разделение данных на две отдельные группы (для разработки и проверки модели) часто ошибочно называют внешней проверкой (*external validation*) модели. В действительности это неэффективная форма внутренней, а не внешней проверки, поскольку различия двух наборов данных обусловлены только случайностью (см. рис. 1).

Исследования по проверке* модели с ее обновлением или без него посвящены оценке и сравнению предсказательной эффективности одной или нескольких существующих моделей на основе данных, которые не использовали при разработке предсказательной модели. Если модель оказалась неэффективной, за проверочным исследованием может последовать обновление (*updating*) или корректировка модели (*adjusting*) (например, повторная калибровка или расширение модели путем добавления новых предикторов). Теоретически исследование может быть нацелено только на обновление существующей модели с использованием нового набора данных, хотя на практике это маловероятно и даже нежелательно без предварительной проверки оригинальной модели на новых данных (см. рис. 1).

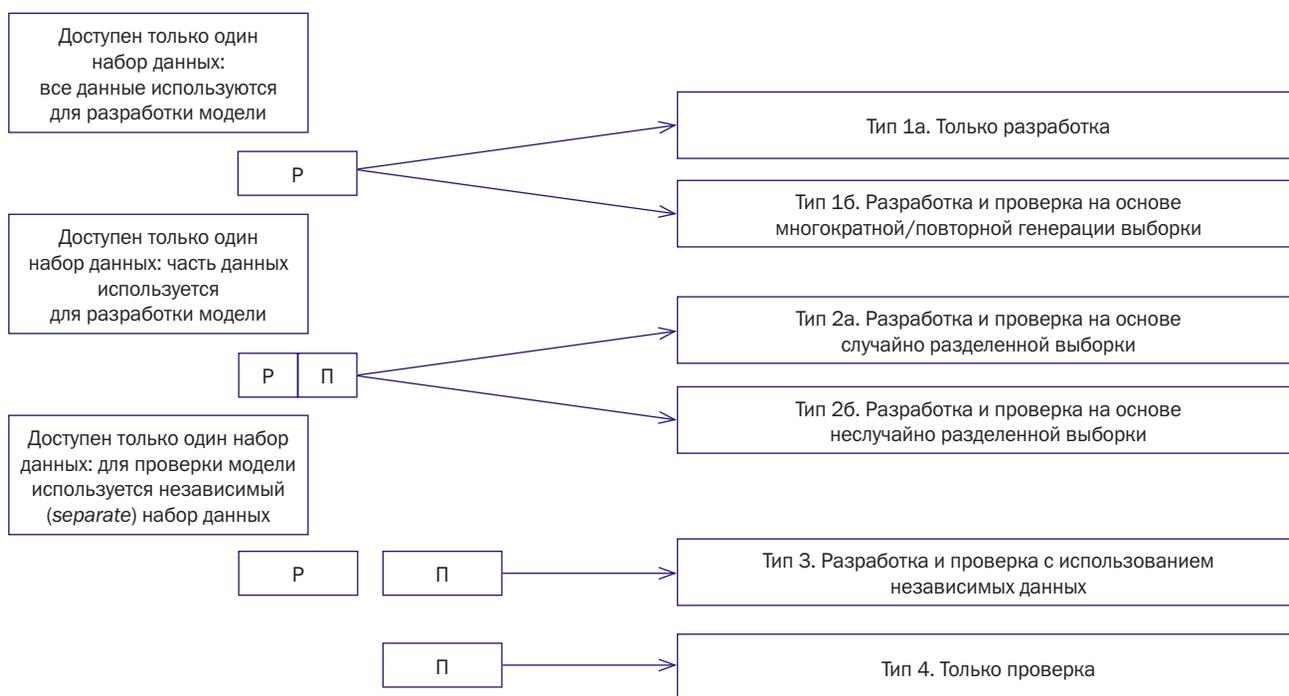
Примечание. <*> — термин «проверка» (валидация) хотя и широко используется, но может вводить в заблуждение, позволяя считать, что исследования по проверке моделей якобы дают ответ «да» (хороший результат) или «нет» (плохой результат) относительно эффективности модели. Однако цель проверки модели состоит в том, чтобы оценить (количественно) предсказательные характеристики модели либо на основе повторно используемых данных, примененных для разработки модели (так называемая внутренняя проверка), либо на других независимых данных, которые не были использованы на этапе разработки модели (внешняя проверка).

НЕПОЛНЫЕ И НЕТОЧНЫЕ ОТЧЕТЫ

В медицинской литературе появляется все больше публикаций, посвященных предсказательным моделям [9, 33, 34]. Более того, лица, определяющие политику в области здравоохранения, все чаще предлагают их использовать в клинических рекомендациях [35–40]. Для некоторых заболеваний существует большое количество конкурирующих предсказательных моделей для одних и тех же исходов или целевой популяции. Например, описано более 100 прогностических моделей для предсказания исхода после травм головного мозга [41], более 100 моделей для рака предстательной железы [42], более 60 моделей для рака молочной железы [43], 45 моделей для прогноза развития сердечно-сосудистых событий после диагностики сахарного диабета [44], более 40 моделей для предсказания случаев сахарного диабета 2-го типа [45] и 20 моделей для оценки риска продолжительного пребывания в отделении интенсивной терапии после кардиохирургических вмешательств [46].

Рис. 1. Типы исследований предсказательных моделей, охватываемые рекомендациями TRIPOD

Fig. 1. Types of prediction model studies covered by the TRIPOD statement



Тип анализа	Описание
Тип 1а	Разработка предсказательной модели, характеристики которой затем прямо оцениваются на точно таких же данных (предполагаемая эффективность, <i>apparent performance</i>)
Тип 1б	Разработка предсказательной модели с использованием всего набора данных, но где последующая оценка эффективности и уверенности в успешности разработанной модели выполняется на основе многократной/повторной генерации выборки (например, бутстреппинг или перекрестная проверка). Эти методы, обычно относимые к внутренней проверке, рекомендуются в качестве необходимого условия для разработки предсказательной модели, особенно при ограниченном количестве данных [6, 14, 15]
Тип 2а	Данные в случайном порядке разделяют на две группы: для разработки модели и для оценки ее качественных (предсказательных) характеристик. Этот дизайн обычно не рекомендуется, или он не лучше, чем тип 1б, особенно при ограниченном количестве данных, поскольку приводит к потере мощности при разработке и проверке модели [14, 15, 16]
Тип 2б	Данные в неслучайном порядке (например, по местоположению или времени) разделяют на две группы: для разработки модели и для оценки ее качественных (предсказательных) характеристик. Этот тип исследования более предпочтителен для оценки модели, чем предыдущий, поскольку допускает неслучайные вариации между двумя наборами данных [6, 13, 17]
Тип 3	Разработка предсказательной модели с использованием одного набора данных и оценка ее качественных (предсказательных) характеристик на основе независимых данных (например, из другого исследования)
Тип 4	Оценка качественных (предсказательных) характеристик существующей (опубликованной) предсказательной модели на основе независимых данных [13]
Типы 3 и 4 обычно относят к исследованиям внешней проверки моделей. Возможно, таковым является тип 2б, хотя его можно рассматривать и как промежуточный этап между внутренней и внешней проверкой	

Примечание. P — разработка; V — проверка.

Note. D (P) — development data; V (V) — validation data.

Учитывая обилие опубликованных научных работ о предсказательных моделях практически во всех областях медицины, критическая оценка и обобщение представленных отчетов — основное требование, позволяющее читателям, поставщикам медицинских услуг и лицам, принимающим решения в сфере здравоохранения, судить, какие модели в каких ситуациях могут быть полезны. Такая оценка, в свою очередь, возможна, если в рукописях четко и ясно описаны ключевые детали разработки и проверки предсказательных моделей [47, 48]. Только так можно объективно оценить обобщаемость

(*generalizability*) и риск систематических ошибок (*risk of bias*) опубликованной предсказательной модели [49, 50], а другим исследователям при необходимости воспроизвести полученные результаты на основе тех же данных [51, 52]. Однако многие обзоры показали, что качество отчетов, в которых описаны разработка и проверка предсказательных моделей для различных заболеваний, опубликованных в разных журналах, является низким [3, 34, 41, 43, 45, 46, 48, 53–95]. Например, в обзоре новых предсказательных моделей по онкологическим заболеваниям было показано, что отчеты были крайне низкого

качества, а все аспекты разработки моделей скудно освещены. Такой же вывод сделан при изучении обзора предсказательных моделей для случаев сахарного диабета 2-го типа [45] и предсказательных моделей, опубликованных в 6 влиятельных общемедицинских журналах [34].

Руководства по представлению результатов рандомизированных исследований (CONSORT [96]), наблюдательных исследований (STROBE [97]), исследований маркеров опухолей (REMARK [98]), молекулярной эпидемиологии (STROBE-ME [99]), диагностических исследований (STARD [100]) и исследований предсказания генетического риска (GRIPS [101]) также содержат пункты, относящиеся ко всем типам исследований, включая исследования, в которых разрабатывались или проверялись предсказательные модели. Из вышеперечисленных лишь два руководства наиболее тесно связаны с предсказательными моделями — REMARK и GRIPS. Однако в контрольном перечне рекомендаций REMARK основное внимание уделяется прогностическим факторам, а не предсказательным моделям, в то время как рекомендации GRIPS направлены на повышение качества отчетов, содержащих описание предсказаний на основе генетических факторов риска и специфических методологических вопросов, связанных с обработкой данных большого количества генетических вариантов.

Рекомендации TRIPOD были разработаны для более широкого круга исследований. Они актуальны для разработки и проверки предсказательных моделей как для диагностики, так и для прогнозирования во всех областях медицины и для всех типов предикторов. TRIPOD уделяет значительное внимание исследованиям по проверке моделей и требованиям к оформлению отчетов о таких исследованиях.

РЕКОМЕНДАЦИИ TRIPOD

Исследования предсказательных моделей можно разделить на 5 обширных категорий [1, 8–10, 19, 20, 28, 33, 102–104]: 1) исследования прогностических или диагностических предикторов; 2) исследования по разработке предсказательных моделей без внешней проверки; 3) исследования по разработке предсказательных моделей с внешней проверкой; 4) проверочные исследования предсказательных моделей; 5) исследования влияния предсказательных моделей. Рекомендации TRIPOD касаются исследований, целью которых являются разработка или проверка одной или нескольких предсказательных моделей (вставка В). Эти исследования, в свою очередь, можно также разделить на несколько типов (рис. 1). Все большее количество исследований оценивают добавленную прогностическую значимость (*incremental value*) [103] конкретного предиктора, что позволяет понять, нуждается ли модель в обновлении или корректировке [22, 105, 106]. Такие исследования также охватываются рекомендациями TRIPOD (вставка В и рис. 1).

Исследования прогностических или диагностических предикторов и исследования влияния предсказательных моделей часто имеют разные цели, дизайн и особенности представления полученных результатов по сравнению с исследованиями, посвященными разработке или проверке предсказательных моделей. Первые обычно направлены на выявление предикторов, независимо (от других известных предикторов) ассоциированных с конкретным прогностическим или диагностическим результатом. Они не нацелены на разработку окончательной предсказательной модели, которую будут впоследствии использовать для индивидуальных прогнозов в отношении других пациентов. Исследования влияния модели направлены на количественную оценку эффекта (влияния, *impact*) использования модели на принятие решений пациентом и врачом или

непосредственно на оценку важных для здоровья исходов по сравнению с ее неиспользованием [20, 102, 107]. Такие исследования следуют плану сравнительного интервенционного исследования, а не плану простого (с одной выборкой) когортного исследования, используемого при разработке и проверке моделей, и в идеале должны быть спланированы как (кластерные) рандомизированные исследования. И хотя многие пункты настоящего публикационного руководства применимы и к этим двум типам предсказательных исследований, другие рекомендации по отчетности могут быть более подходящими. Так, рекомендации REMARK разработаны для повышения качества отчетов о прогностических исследованиях (как правило, одного фактора) [98, 108], а стандарты CONSORT [96, 109] и STROBE [97] — рандомизированных и нерандомизированных исследований влияния предсказательных моделей.

Кроме того, TRIPOD в первую очередь предназначен для описания исследований предиктивных моделей для исходов бинарного вида (*binary outcomes*) (заболевание присутствует или отсутствует) или исходов, содержащих информацию о времени до наступления события (*time-to-event outcomes*) (например, 10-летний риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы), поскольку это наиболее распространенные типы исходов, которые можно предсказывать в медицине. Однако исходы могут быть представлены и в виде непрерывных (*continuous measurements*) (например, артериальное давление, размер опухоли, процент стеноза сосудов, уровень интеллекта, качество жизни или продолжительность госпитализации), номинальных (*nominal outcomes*) (например, разные диагнозы, а не простая констатация наличия или отсутствия целевого заболевания; тип инфекции, определяемой как вирусная, бактериальная, или ее отсутствие) и ординальных переменных (*ordinal outcomes*) (например, стадия рака, оценка по шкале комы Глазго [110], шкалы Ранкина [111]), для предсказания которых могут также разрабатываться модели [2, 112]. Большинство рекомендаций и пунктов отчетности TRIPOD в равной степени применимы к описанию исследований разработки или проверки предсказательных моделей для таких исходов.

Более того, TRIPOD сфокусирован на предсказательных моделях, разработанных с помощью метода регрессионного анализа, поскольку с помощью этого подхода разрабатывают, проверяют или обновляют большинство таких моделей в медицинских исследованиях. Однако большинство пунктов руководства в равной степени применимы к предсказательным моделям, разработанным, проверенным или обновленным с помощью других методов (например, деревья классификации, нейронные сети, генетическое программирование, алгоритм «случайный лес», векторные методы машинного обучения). Основное отличие этих подходов от регрессионного моделирования заключается лишь в методе анализа данных для получения предсказательной модели. Вместе с тем проблемы прозрачности описания этих нерегрессионных подходов к моделированию вызывают особую озабоченность, особенно в отношении последующей воспроизводимости результатов исследования и их внедрения в практику.

К ИСТОРИИ РАЗРАБОТКИ РЕКОМЕНДАЦИЙ TRIPOD

Мы следовали опубликованному руководству по разработке рекомендаций по оформлению отчетов об исследованиях [113] и создали координационный комитет (д-ра Collins, Altman, Moons, Reitsma) для организации и координации разработки TRIPOD. Мы провели систематический поиск в MEDLINE, EMBASE, PsycINFO и Web of Science для обнаружения любых опубликованных статей

с рекомендациями по составлению отчетов о многофакторных предсказательных моделях или методологических аспектах их разработки или проверки, обзоров опубликованных отчетов о многофакторных предсказательных моделях, в которых оценивались методология или качество отчетов, а также обзоров методологии и качества отчетов о многофакторных моделях в целом. В результате составили предварительный контрольный перечень (*checklist*) из 129 пунктов, который затем сократили до 76 пунктов для обсуждения в экспертном сообществе.

Для участия в онлайн-опросе и оценки важности 76 пунктов указанного перечня по электронной почте были приглашены 25 экспертов, специализирующихся на предсказательных моделях. В число участников (24 из 27 человек) входили методологи, медицинские работники и редакторы журналов (помимо 25 приглашенных экспертов в опросе участвовали два статистических редактора журнала *Annals of Internal Medicine*).

24 эксперта (22 из которых участвовали в опросе) присутствовали на трехдневной встрече в Оксфорде (Великобритания) в июне 2011 г. Эта междисциплинарная группа включала статистиков, эпидемиологов, методологов, медицинских работников и редакторов журналов (см. Приложение) [114]. Некоторые из членов группы

уже имели опыт разработки руководств по отчетности для других видов клинических исследований.

В ходе встречи эксперты проанализировали результаты опроса и обсудили каждый из 76 пунктов-кандидатов контрольного перечня. По каждому пункту был достигнут консенсус относительно того, следует ли его сохранить, объединить с другим или исключить из перечня. Участников встречи также просили предлагать дополнительные пункты. Затем контрольный перечень был пересмотрен членами координационного комитета в ходе многочисленных личных встреч и вновь разослан участникам для окончательного утверждения. При внесении изменений были предприняты сознательные усилия по согласованию наших рекомендаций с другими руководствами, и, где это возможно, мы выбрали ту же или похожую формулировку для пунктов контрольного перечня.

РЕКОМЕНДАЦИИ TRIPOD: РАЗЪЯСНЕНИЯ И УТОЧНЕНИЯ

Цель и структура документа

TRIPOD — это контрольный перечень из 22 пунктов с рекомендациями по оформлению отчетов исследований, посвященных разработке или проверке многофакторных предсказательных моделей (табл. 1) [114].

Таблица 1. Контрольный перечень пунктов для включения в отчеты об исследованиях по разработке или проверке многофакторных предсказательных моделей для диагностики или прогноза*

Table 1. Checklist of Items to Include When Reporting a Study Developing or Validating a Multivariable Prediction Model for Diagnosis or Prognosis*

Раздел/тема	Пункт	Разработка или проверка?	Пункты контрольного перечня	Стр.
Название и резюме				
Название	1	Р, П	Обозначьте цель исследования (разработка и/или проверка многофакторной предсказательной модели), целевую популяцию и предсказываемый исход	
Резюме	2	Р, П	Представьте краткое описание целей, дизайна исследования, условий его проведения, участников, размера выборки, предикторов, исхода, статистического анализа, результатов и выводов	
Введение				
Обоснование и цели	3а	Р, П	Обозначьте медицинский контекст темы исследования (в том числе диагностический или прогностический), обоснуйте необходимость разработки или проверки многофакторной предсказательной модели, приведите ссылки на существующие модели	
	3б	Р, П	Укажите цели исследования, упомянув, идет ли речь о разработке и/или проверке модели	
Методы				
Источник данных	4а	Р, П	Опишите дизайн исследования или источник данных (например, данные рандомизированного или когортного исследования, регистра), отдельно для наборов данных, использованных для разработки и проверки модели, если применимо	
	4б	Р, П	Укажите основные даты исследования, включая начало и завершение набора участников и, если применимо, завершение периода последующего наблюдения	
Участники	5а	Р, П	Опишите условия и место проведения исследования (например, учреждения первичной или специализированной медицинской помощи, общая популяция), указав количество и местонахождение участвующих центров	
	5б	Р, П	Опишите критерии отбора участников	
	5в	Р, П	Подробно опишите медицинское вмешательство, если применимо	
Исход	6а	Р, П	Определите предсказываемый моделью исход, включив описание способов и сроков его регистрации	
	6б	Р, П	Сообщите о любых действиях для маскирования (ослепления) при оценке предсказываемого исхода	
Предикторы	7а	Р, П	Опишите все предикторы, использованные при разработке многофакторной предсказательной модели, указав, как и когда они были измерены	
	7б	Р, П	Сообщите о действиях для маскирования (ослепления) при оценке предикторов исхода или любых других предикторов	
Размер выборки	8	Р, П	Объясните, как был определен размер выборки исследования	

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Раздел/тема	Пункт	Разработка или проверка?	Пункты контрольного перечня	Стр.
Отсутствующие данные	9	Р, П	Опишите, как обрабатывали отсутствующие (неполные) данные (например, анализ только полных наблюдений, подстановка значений), детально — применение любого метода подстановки значений	
Методы статистического анализа	10а	Р	Опишите, как поступали с предикторами в процессе анализа данных	
	10б	Р	Укажите тип модели, последовательность ее построения (включая выбор предикторов) и методы внутренней проверки	
	10в	П	Для проверочных исследований — опишите, как рассчитывали вероятности предсказываемого исхода	
	10г	Р, П	Укажите все показатели, с помощью которых оценивали эффективность модели и, если применимо, сравнивали несколько моделей	
	10д	П	Опишите любое обновление модели (например, повторную калибровку), выполненное в результате ее проверки (если применимо)	
Группы риска	11	Р, П	Подробно опишите, как определяли группы риска (если применимо)	
Разработка против проверки	12	П	В проверочном исследовании укажите любые отличия в условиях проведения, критериях отбора, исходе и предикторах от таковых в исследовании, в котором модель была разработана	
Результаты				
Участники	13а	Р, П	Опишите поток участников в ходе исследования, включая количество участников с исходом и без него, и, если применимо, характеристики периода отслеживания исходов. Графическое представление этой информации может быть полезным	
	13б	Р, П	Опишите характеристики участников исследования (основные демографические и клинические показатели, доступные предикторы), укажите количество участников с отсутствующими данными по показателям предикторов и исхода	
	13в	П	Для проверочных исследований — представьте сравнение распределения важных переменных (демографические показатели, предикторы, исход) с данными, использованными для разработки модели	
Разработка модели	14а	Р	Укажите количество участников и событий исхода для каждого анализа	
	14б	Р	Если применимо, укажите нескорректированные оценки ассоциации каждого потенциального предиктора и исхода	
Характеристики модели	15а	Р	Представьте полную предсказательную модель, позволяющую предсказывать исход для отдельных лиц (т.е. все коэффициенты регрессии и свободный коэффициент модели или исходный показатель выживаемости в определенный момент времени)	
	15б	Р	Объясните, как использовать предсказательную модель	
Эффективность модели	16	Р, П	Сообщите показатели эффективности (включая доверительные интервалы) предсказательной модели	
Обновление модели	17	П	Если применимо, сообщите результаты любого обновления модели (т.е. состава модели, условий ее применения, характеристик эффективности)	
Обсуждение				
Ограничение	18	Р, П	Обсудите любые ограничения исследования (например, нерепрезентативная выборка, недостаточное количество событий на один предиктор, отсутствующие данные)	
Интерпретация результатов	19а	П	В случае проверочного исследования обсудите полученные результаты с упоминанием характеристик оригинальной модели, а также характеристик, полученных с использованием любых других проверочных данных	
	19б	Р, П	Обсудите результаты с учетом целей, ограничений, результатов схожих исследований и других актуальных сведений	
Применение	20	Р, П	Обсудите потенциал клинического использования модели и значение для будущих исследований	
Другие сведения				
Дополнительная информация	21	Р, П	Предоставьте информацию о доступности дополнительных материалов, таких как протокол исследования, веб-калькулятор и наборы данных	
Финансирование	22	Р, П	Укажите источник финансирования и роль спонсоров в настоящем исследовании	

Примечание. <*> — Р — пункты, относящиеся только к разработке предсказательной модели; П — пункты, относящиеся только к проверке предсказательной модели; Р, П — пункты, относящиеся и к разработке, и к проверке предсказательной модели. Рекомендуем использовать контрольный перечень TRIPOD в сочетании с разъяснениями и уточнениями, изложенными в настоящей статье.

Note. Р — items relevant only to the development of a prediction model are denoted; П — items relating solely to a validation of a prediction model are denoted; Р, П — items relating to both are denoted. We recommend using the TRIPOD Checklist in conjunction with the TRIPOD Explanation and Elaboration document.

Предложенные рекомендации касаются таких разделов научных рукописей, как название и аннотация (пункты 1, 2), обоснование и цели исследования (пункт 3), методы (пункты 4–12), результаты (пункты 13–17), обсуждение (пункты 18–20) и дополнительная информация (пункты 21, 22). Рекомендации TRIPOD применимы к исследованиям, посвященным исключительно разработке, разработке и внешней проверке или исключительно внешней проверке (с последующим обновлением или без него) диагностической или прогностической предсказательной модели (вставка В). Поэтому некоторые пункты (обозначенные буквой Р) касаются только разработки предсказательной модели (пункты 10а, 10б, 14, 15), другие (обозначенные буквой П) — только проверки модели (пункты 10в, 10д, 12, 13в, 17, 19а). Остальные пункты применимы для описания всех типов исследований разработки и проверки предсказательных моделей (Р, П).

Обсуждение и объяснение всех пунктов контрольного перечня TRIPOD представлены в табл. 1. Для большей ясности мы разделили обсуждение сложных и объемных пунктов на несколько подпунктов.

Цель этого разъясняющего и уточняющего документа — обозначить структуру отчетов об исследованиях предсказательных моделей. Многие исследования такого рода методологически слабы, поэтому в этом документе мы суммируем характеристики хороших (и ограничения менее убедительных) исследований независимо от того, как они представлены.

Использование примеров

По каждому пункту мы приводим примеры из опубликованных статей с результатами как разработки, так и проверки предсказательных моделей, часто моделей для диагностики и прогноза; они иллюстрируют ту информацию, о которой следует сообщать. Это не означает, что исследование, из которого был заимствован пример, было качественно выполнено и представлено или описанные методы обязательно являются лучшим решением для исследований предсказательных моделей. Наш выбор примеров скорее обусловлен корректной иллюстрацией конкретного аспекта того или иного пункта, правильно представленного в контексте методов, использованных авторами исследования. Некоторые примеры были отредактированы (сокращен текст, добавлены примечания и аббревиатуры, удалены цитаты, упрощены таблицы).

Использование TRIPOD

В зависимости от типа исследования предсказательной модели (разработка и/или проверка) каждый пункт контрольного перечня (подходящий типу исследования) должен быть рассмотрен в представленном отчете. Если какой-то из пунктов не может быть включен в отчет, следует сообщить об отсутствии информации по данному пункту или его неприменимости. Многие пункты упорядочены естественным (привычным) образом, но не все. Мы не настаиваем на определенном порядке изложения информации, поскольку он может зависеть от политики форматирования журнала. Например, авторы могут сообщать некоторые данные в дополнительных разделах, таких как онлайн-приложения.

Чтобы облегчить работу редакторов, рецензентов и в конечном счете читателей, мы рекомендуем присылать контрольный перечень дополнительным файлом

с указанием страниц, на которых представлена информация по каждому пункту. Шаблон отчета TRIPOD доступен по адресу www.tripod-statement.org.

С анонсами и дополнительной информацией о рекомендации TRIPOD можно ознакомиться на нашей странице в Twitter (@TRIPODStatement). В целях распространения и продвижения рекомендаций TRIPOD документ размещен в библиотеке проекта EQUATOR Network (Повышение качества и прозрачности исследований в области здравоохранения) (<http://www.equator-network.org>).

КОНТРОЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ TRIPOD

Название и резюме

Название

Пункт 1. Обозначьте цель исследования (разработка и/или проверка многофакторной предсказательной модели), целевую популяцию и предсказываемый исход [Р; П¹].

Примеры

«Разработка и проверка клинической шкалы для определения вероятности поражения коронарных артерий у мужчин и женщин с подозрением на ишемическую болезнь сердца» [115]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

«Разработка и проверка на внешних данных модели для прогнозирования двухлетней выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легких после химиолучевой терапии» [116]. (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

«Предсказание 10-летнего риска развития сердечно-сосудистого заболевания в Великобритании: независимая проверка на внешних данных обновленной версии QRISK2» [117]. (Прогнозирование; Проверка.)

«Разработка модели для предсказания 10-летнего риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у японцев в среднем возрасте: второе проспективное когортное исследование Центра общественного здравоохранения Японии» [118]. (Прогнозирование; Разработка.)

Пример с дополнительной информацией

«Разработка и проверка алгоритма на основе логистической регрессии для оценки вероятности обнаружения ишемической болезни сердца до и после нагрузочного теста» [119]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

Примеры известных моделей

«Проверка шкалы Framingham для оценки риска развития ишемической болезни сердца: результаты исследования в нескольких этнических группах» [120]. (Прогнозирование; Проверка.)

«Проверка прогностических моделей SAPS II, APACHE II и APACHE III на внешних данных, полученных в Южной Англии: многоцентровое исследование» [121]. (Прогнозирование; Проверка.)

Пояснение

Название статьи должно быть информативным, но при этом не слишком длинным, чтобы облегчить поиск исследований потенциальными читателями или исследователями, проводящими систематические исследования многофакторных предсказательных моделей. В идеале авторы могут указать в заголовке 4 основных элемента: 1) тип исследования (разработка, проверка модели или

¹ Здесь и далее для каждого пункта контрольного перечня заглавной буквой указано назначение исследования, где Р — разработка, П — проверка.

и то и другое); 2) клинический контекст (диагностика или прогнозирование); 3) целевая популяция (лица или пациенты, для которых предназначена модель); 4) исход, предсказываемый моделью.

Исследования предсказательных моделей посвящены разработке моделей (включая внутреннюю проверку; пункт 10б) и/или их внешней проверке (вставка В и рис. 1). Авторы должны явно указывать тип своего исследования, используя эти термины в заголовке. Если цель исследования — обновление ранее разработанной модели или оценка дополнительной ценности определенного предиктора, следует сообщить об этом. Более того, поскольку многие читатели заинтересованы в поиске доступной литературы о конкретной популяции или субпопуляциях, пациентах или о конкретном исходе у этих лиц, такие идентифицирующие термины полезно включить в заголовок.

Как видно из вышеприведенных примеров, все эти аспекты можно обозначить в названии рукописи, не создавая длинные заголовки. Авторы, проводившие проверку модели на внешних данных в качестве единственной цели или в связи с разработкой предсказательной модели, должны указывать это в названии.

Термины «диагностический» (*diagnostic*) или «прогностический» (*prognostic*) нечасто приводятся в заголовке статей, но об этом может косвенно свидетельствовать описание исследуемой популяции или исходов. Например, название, включающее «...у мужчин и женщин с подозрением на ишемическую болезнь сердца» явно указывает на то, что это исследование диагностической модели [115]. Названия некоторых предсказательных моделей настолько хорошо известны, что заголовки последующих проверочных исследований не содержат указания на целевую популяцию или предсказываемый исход. Однако если исследование нацелено на проверку известной модели в других условиях или предсказывание другого исхода, это должно быть четко указано в заголовке.

В некоторых случаях для уточнения характера исследования в заголовке статьи можно указать тип предикторов (например, предикторы из анамнеза пациентов или их осмотра), сроки предсказания (например, предсказание послеоперационных исходов на основе дооперационных характеристик пациента) или сроки наступления исхода (например, 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний), но без его чрезмерного увеличения.

В недавнем обзоре 78 проверочных исследований, в которых были использованы внешние данные, в заголовке лишь 21 статья (27%) присутствовали термины «валидация» (*validation*) или «валидность» (*validity*). И только в заголовке одной статьи авторы явным образом указали, что проверка была выполнена независимыми исследователями [122].

Резюме

Пункт 2. Представьте краткое описание целей, дизайна исследования, условий его проведения, участников, размера выборки, предикторов, исхода, статистического анализа, результатов и выводов (Р; П).

Примеры

«ЦЕЛЬ. Разработать и проверить модель для прогнозирования ранней смерти пациентов с кровотечением, вызванным травмой.

ДИЗАЙН. Многофакторная логистическая регрессия большой международной когорты пациентов с травмами.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ. 274 больницы в 40 странах с высоким, средним и низким уровнем дохода.

УЧАСТНИКИ. Разработка прогностической модели: 20 127 травмированных пациентов с сильным кровотечением или риском его возникновения в течение 8 ч после травмы, которые приняли участие в испытании Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage (CRASH 2). Внешняя проверка: 14 220 пациентов с травмами, отобранных из базы данных Trauma Audit and Research Network (TARN), которая включает в основном пациентов из Великобритании.

ИСХОДЫ. Смерть в больнице в течение 4 нед после травмы.

РЕЗУЛЬТАТЫ. 3076 человек (15%) умерли в исследовании CRASH 2 и 1765 (12%) — по данным TARN. Оценка по шкале комы Глазго, возраст и систолическое артериальное давление были наиболее сильными предикторами наступления летального исхода. Другими предикторами, включенными в окончательную модель, были географический регион (страна с низким, средним или высоким уровнем дохода), частота сердечных сокращений, время после травмы и ее тип. Дискриминация и калибровка были удовлетворительными (с-индекс выше 0,80 как в CRASH 2, так и TARN). Построили простую диаграмму для определения вероятности наступления смерти в месте оказания медицинской помощи. Для более подробной оценки риска доступен веб-калькулятор (<http://crash2.lshtm.ac.uk>).

ВЫВОДЫ. Прогностическая модель может быть использована для получения обоснованных предсказаний наступления смерти у пациентов с травматическим кровотечением и сортировки пациентов и потенциально может помочь сократить время до диагностических и спасающих жизнь процедур (визуальная диагностика, хирургическое вмешательство, введение транексамовой кислоты). Будучи важным прогностическим фактором, возраст особенно актуален для стран с высоким уровнем доходов и большим количеством травмированных пациентов пожилого возраста [123]. (Прогнозирование; Разработка.)

«ЦЕЛЬ. Проверить и уточнить ранее разработанные правила принятия клинических решений, которые помогают эффективно использовать рентгенографию при острых травмах голеностопного сустава.

ДИЗАЙН. Исследование проводили в два этапа: проверка и уточнение оригинальных правил (первый этап) и проверка уточненных правил (второй этап).

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ. Отделения неотложной медицинской помощи двух университетских больниц.

ПАЦИЕНТЫ. Удобная выборка (*convenience sample*) взрослых с острыми травмами голеностопного сустава (1032 из 1130 подходящих пациентов на первом этапе и 453 из 530 — на втором).

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИСХОДОВ. Врачи отделения неотложной медицинской помощи оценивали каждого пациента по стандартизированным клиническим параметрам и классифицировали потребность в рентгенографии в соответствии с исходными (первый этап) и уточненными (второй этап) правилами принятия решения. Правила принятия решений оценивали по их способности корректно определить стандартный критерий перелома на рентгенограммах голеностопного сустава и стопы. Оригинальные правила принятия решений были уточнены методами однофакторного анализа и рекурсивного разделения (*recursive partitioning*).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ. На первом этапе установлено, что оригинальные правила принятия решений имели чувствительность 1,0 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,97–1,0] при диагностике 121 перелома мыщелков большеберцовой кости и 0,98 (95% ДИ 0,88–1,0) —

49 переломов среднего отдела стопы. У 116 пациентов коэффициент капла составлял 0,56 для рентгенограмм голеностопного сустава и 0,69 — стопы. Рекурсивное разделение 20 предикторных переменных позволило уточнить правила принятия решений для рентгенограмм голеностопного сустава и стопы. На втором этапе установлено, что уточненные правила принятия решений имели чувствительность 1,0 (95% ДИ 0,93–1,0) при диагностике 50 переломов мыщелков большеберцовой кости и 1,0 (95% ДИ 0,83–1,0) — 19 переломов среднего отдела стопы. Потенциальное сокращение (оценка) количества рентгенографических обследований для выявления переломов голеностопа составило 34%, переломов стопы — 30%. Вероятность перелома, если соответствующее правило принятия решения было отрицательным, оценивается в 0% (95% ДИ 0–0,8) для голеностопных суставов и 0% (95% ДИ 0–0,4%) для стопы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В результате уточнения и проверки установлено, что правила Ottawa для голеностопных суставов на 100% чувствительны к переломам, надежны и потенциально могут позволить врачам безопасно сократить количество рентгенографических обследований пациентов с травмами голеностопного сустава на одну треть. Полевые испытания позволяют оценить возможность внедрения этих правил в клиническую практику» [124]. (Диагностика; Проверка; Обновление.)

Пояснение

Резюме (*abstracts*) содержат основную информацию, которая позволяет читателям оценить методологию и актуальность (*relevance*) исследования, а также ознакомиться с результатами. Резюме может оказаться единственным, что будет легко доступно, и поможет таким образом читателям решить, читать ли полный отчет. Мы рекомендуем включить в резюме как минимум цели исследования (в идеале с кратким изложением предпосылок (*background*) или обоснования (*rationale*)), описание условий проведения, участников, размера выборки (и число событий), исхода, предикторов, методов статистического анализа, результатов (например, показатели эффективности модели и коэффициенты регрессии), заключение. Структурированное резюме предпочтительнее, хотя требования к их оформлению в разных журналах отличаются.

В резюме должны быть указаны те же атрибуты, что и в заголовке (пункт 1), включая описание цели исследования (разработка или проверка модели или и то и другое), типа модели (диагностическая или прогностическая), целевой популяции и предсказываемого исхода. В случае исследований по разработке моделей указание всех потенциальных предикторов может оказаться неосуществимым в силу их большого количества. В этих случаях достаточно называть их общее количество и основные категории с указанием периода определения (например, при сборе анамнеза и медицинском осмотре). В идеале при описании результатов необходимо указать предикторы, включенные в окончательную модель, а также показатели предсказательной эффективности модели. Это может быть обязательным в случае сложных моделей со множеством предикторов или в исследованиях, в которых проводилась проверка ранее разработанной модели на новых данных.

Информативные резюме и заголовки отчетов об исследованиях предсказательных моделей позволяют исследователям находить подходящие исследования при проведении поиска литературы. Опубликовано несколько стратегий поиска для обнаружения клинических предсказательных моделей [125–127]. Недавно они были протестированы и слегка изменены независимыми иссле-

дователями, которые пришли к выводу, что они пропускают некоторое количество исследований клинических предсказательных моделей (хотя они менее эффективны в поиске других типов исследований по вопросам предсказания) [128]. Также были разработаны специальные поисковые фильтры для обнаружения исследований предсказательных моделей в области первичной медицинской помощи [129].

Введение

Обоснование и цели

Пункт 3а. Обозначьте медицинский контекст темы исследования (в том числе диагностический или прогностический), обоснуйте необходимость разработки или проверки многофакторной предсказательной модели, приведите ссылки на существующие модели (P; П).

Примеры

«Столкнувшись с острым инфекционным конъюнктивитом, большинство врачей общей практики не могут отличить бактериальную причину болезни от вирусной. На практике более 80% таких пациентов получают антибиотиков. А значит, при остром инфекционном конъюнктивите назначают множество ненужных глазных антибиотиков. <...> Чтобы выбрать тех пациентов, которым лечение антибиотиками может принести наибольшую пользу, врачу общей практики необходим информативный диагностический инструмент для определения наличия бактериальной инфекции. С таким инструментом можно сократить количество назначений антибиотиков, а их применение сделать оправданным. Большинство врачей общей практики отличают бактериальную инфекцию от другой причины на основе признаков и симптомов заболевания. Дополнительные диагностические обследования (например, посев отделяемого из конъюнктивы) проводятся редко — главным образом из-за длительности таких процедур. Могут ли врачи общей практики дифференцировать бактериальный и вирусный конъюнктивит только на основании признаков и симптомов? <...> Недавно опубликованный систематический обзор не нашел доказательств этим утверждениям. В настоящей статье представлено первое эмпирическое исследование диагностической информативности признаков и симптомов острого инфекционного конъюнктивита» [130]. (Диагностика; Разработка.)

«В поисках практической прогностической системы для пациентов с карциномой околоушной железы ранее мы создали прогностический индекс на основе анализа пропорциональных рисков Кокса, в исходной популяции из 151 пациента с таким диагнозом в Институте рака Нидерландов. В таблице <...> показаны значения прогностического индекса PS1 до лечения, который объединяет информацию, доступную до операции, и прогностического индекса PS2 после лечения, который включает информацию из операционного образца. Для каждого пациента индекс суммирует надлежащим образом взвешенные важные клинико-патологические характеристики в число, соответствующее предполагаемой вероятности рецидива опухоли. Эти индексы показали хорошую дискриминацию в исходной популяции и в независимой общенациональной базе данных голландских пациентов с карциномой околоушной железы. Согласно Justice и соавт., следующий уровень проверки должен быть международным. <...> С этой целью была создана международная база данных пациентов, получавших лечение в Левене и Брюсселе (Бельгия) и в Кельне (Германия), получены данные о прогностических переменных, необ-

ходимых для расчета индексов, и проведено сравнение предсказаний с исходами. Таким путем мы попытались добиться очередного клинического и статистического подтверждения» [131]. (Прогнозирование; Проверка.)

«Любые пересмотры и обновление модели предсказания риска должны подвергаться постоянной оценке (проверке), чтобы показать, что ее польза для повседневной клинической практики осталась прежней или что ее эффективность стала выше благодаря внесенным в модель уточнениям. Мы описываем результаты независимой оценки эффективности QRISK2 2011 на большом наборе данных документации общей врачебной практики в Великобритании, сравнивая ее эффективность с более ранними версиями QRISK и скорректированной NICE-версией модели предсказания риска Framingham» [117]. (Прогнозирование; Проверка.)

Пояснение

Многофакторные предсказательные модели могут иметь разное предназначение, поэтому читатели нуждаются в ясном и однозначном описании обоснования необходимости разработки и/или проверки модели и ее потенциального применения. Авторы должны описать конкретный клинический контекст (такой как клиническое решение), в котором модель будет использоваться. Например, диагностическая предсказательная модель может использоваться для принятия решения о назначении инвазивных или более дорогостоящих тестов у определенных пациентов, а прогностическая модель может информировать пациентов с определенным заболеванием о возможном исходе или помочь оценить возможности последующего лечения.

Медицинский контекст и планируемое использование модели обеспечивают обоснование выбора пациентов (включая условия их наблюдения), на кого могут быть распространены результаты предсказания и какие типы предикторов будут доступны в этих условиях и, следовательно, могут быть рассмотрены на предмет включения в модель. Выбор исхода является критическим фактором, определяющим клиническую значимость (*clinical relevance*) модели, поэтому авторам необходимо представить обоснование выбора конкретного исхода. Желательно, чтобы исходы и продолжительность их отслеживания были значимыми для пациентов и принятия клинических решений.

Проблемы могут возникнуть, если используются чрезмерно широкие определения исходов, что повышает вероятность отнесения слишком большого количества лиц к группе высокого риска [132]. Аналогичная проблема возникает и в диагностике, если новое определение болезни включает отклонения от нормы значений нового чувствительного маркера или на изображениях высокого разрешения, что может привести к гипердиагностике и избыточному лечению [132, 133]. Описание медицинского контекста должно также указывать на любые клинические решения, которые могут быть основаны на прогнозируемом риске. Ниже приведено несколько примеров использования многофакторных предсказательных моделей с диагностической и прогностической целями.

Возможные варианты клинического использования многофакторных диагностических моделей:

- 1) решения о целесообразности назначения инвазивных и дорогостоящих диагностических тестов или направлении пациентов для оказания специализированной медицинской помощи (*secondary care*). Пример: правило Ottawa для назначения рентгенографии пациентам с травмой голеностопного сустава [134, 135];

- 2) решения о безопасности исключения определенного целевого состояния. Пример: правило клинического решения в сочетании с анализом на D-димер для исключения тромбоза глубоких вен или тромбозомболии легочной артерии [136];

- 3) информирование будущих родителей о вероятности трисомии 21 у их будущего ребенка. Пример: тройные тесты во время беременности [137].

Возможные варианты клинического использования многофакторных прогностических моделей:

- 1) информирование здоровых людей о 10-летнем риске развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эту информацию можно использовать для изменения нездорового образа жизни. Примеры: шкала риска Framingham [138], QRISK2 [139], SCORE [140];

- 2) информирование пациентов с диагностированным определенным заболеванием или подвергающихся определенной хирургической процедуре о риске неблагоприятного исхода или развития осложнения, чтобы определить превентивные меры или терапевтические стратегии. Пример: показания к тромболитической терапии на основании данных о 30-суточной летальности после острого инфаркта миокарда [141].

При разработке модели исследователи должны указать (в идеале на основе обзора литературы), были ли разработаны схожие модели (например, для такого же или подобного применения, участников или исходов) [47]. Исследования, посвященные проверке моделей на независимых данных (*external validation studies*), дают ценную информацию об эффективности ранее разработанной модели у новых пациентов. Авторы должны ясно и однозначно указать, какую именно модель они проверяют, со ссылкой на статью, а также указать или переформулировать (потенциальное) клиническое использование этой модели. Если существуют и другие конкурирующие предсказательные модели, авторы должны отметить, почему они оценивали только выбранную модель. Очевидно, что проверочное исследование, в котором сравнивают несколько конкурирующих моделей [48] на одних и тех же данных, предоставит дополнительную информацию [47, 85]. Необходимо также сообщить о любом запланированном изменении выборки, предикторов или исходов по сравнению с исследованием, в котором была разработана модель (пункт 12), с обоснованием своего выбора.

Недавний систематический обзор проверочных исследований, основанных на внешних данных, показал, что авторы 7 из 45 (16%) работ не упомянули оригинальное исследование, в котором разрабатывалась оцениваемая предсказательная модель [122].

Пункт 3б. Укажите цели исследования, упомянув, идет ли речь о разработке и/или проверке модели (Р; П).

Примеры

«Цель исследования — разработать и проверить правило клинического прогнозирования для женщин с симптомами поражения молочной железы для внедрения в клиническое руководство более обоснованного подхода направления (к специалисту. — *Прим. ред.*), включая срочное направление в соответствии с правилом двух недель» [142]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

«В этой статье мы сообщаем об оценке и внешней проверке новой параметрической прогностической модели, основанной на данных из Великобритании, для предсказания долгосрочной безрецидивной выживаемости пациентов с ранней стадией рака молочной железы. Эффективность модели сравнивали с показа-

телями Nottingham Prognostic Index и Adjuvant Online. Представлены алгоритм подсчета баллов и загружаемая программа для облегчения его использования» [143]. (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

«Широко признано, что никакая предсказательная модель не должна применяться на практике до формальной проверки ее предсказательной точности (*predictive accuracy*; способность модели правильно классифицировать исход. — Прим. ред.) у новых пациентов. Однако ранее ни в одном исследовании не проводилась формальная количественная (внешняя) проверка этих предсказательных моделей на независимой популяции пациентов. Поэтому сначала мы провели систематический обзор, чтобы идентифицировать все существующие модели, разработанные для предсказания продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии после кардиохирургического вмешательства. Впоследствии мы проверили эффективность обнаруженных моделей на большой независимой когорте кардиохирургических пациентов» [46]. (Прогнозирование; Проверка.)

Пояснение

Цели исследования — это конкретные задачи или исследовательские вопросы, которые будут рассматриваться в ходе исследования. Ясно и однозначно формулируя цели, часто в конце введения, авторы предоставляют читателю необходимую исходную информацию, которая поможет критически оценить исследования. Для исследований предсказательных моделей цели должны указывать назначение предсказания (диагностическое или прогностическое), предсказываемые исходы или типы исходов, условия наблюдения и планируемую популяцию, для которой будет использоваться модель, а также тип предикторов, которые будут учитываться. Кроме того, авторы должны указать, касается ли отчет разработки новой модели и/или внешней проверки существующей модели.

Методы

Источник данных

Пункт 4а. Опишите дизайн исследования или источник данных (например, данные рандомизированного или когортного исследования, регистра) отдельно для наборов данных, использованных для разработки и проверки модели, если применимо (Р; П).

Примеры

«Популяционная выборка, использованная для данного отчета, включала 2489 мужчин и 2856 женщин в возрасте от 30 до 74 лет на момент их обследования в Framingham Heart Study в период с 1971 по 1974 г. Участники приняли участие или в 11-м обследовании исходной когорты этого исследования, или в первичном обследовании дочернего проекта Framingham Offspring Study. В каждом случае использовали похожие протоколы исследования; лиц с явной ишемической болезнью сердца, обнаруженной в ходе первоначального обследования, исключали из состава участников» [144]. (Прогнозирование; Разработка.)

«Данные многоцентрового международного клинического испытания (*trial*) ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicon MR controlled evaluation) позволяют получить новые уравнения для предсказания риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом. <...> ADVANCE — факторное (*factorial*) рандомизированное контролируемое исследование контроля артериального давления (периндоприл/индапамид в сравнении с плацебо) и гликемии (интенсивное вмешательство на основе гликлазида МВ в сравнении со

стандартным лечением) на возникновение микро- и макрососудистых событий у 11 140 пациентов высокого риска с сахарным диабетом 2-го типа. <...> DIABHYCAR (The non-insulin-dependent DIABetes, HY-pertension, microalbuminuria or proteinuria, CARDiovascular events, and Ramipril) — клиническое испытание рамиприла у лиц с сахарным диабетом 2-го типа, проведенное в 16 странах в период с 1995 по 2001 г. Из 4912 рандомизированных участников, 3711... подходили для проверки модели. Определения сердечно-сосудистых заболеваний в DIABHYCAR были похожи на таковые в ADVANCE. <...> В качестве предикторов учитывали возраст при постановке диагноза диабета, продолжительность заболевания, пол, ... режим лечения в соответствии с порядком рандомизации (снижение артериального давления и концентрации глюкозы в крови)» [145]. (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

«Провели многоцентровое проспективное проверочное исследование (*validation study*) с участием взрослых и наблюдательное исследование с участием детей, поступивших с острой травмой локтевого сустава в 5 отделений неотложной помощи на юго-западе Англии (Великобритания). Поскольку диагностическая точность теста (*diagnostic accuracy*; здесь и далее — правильность классификации целевого состояния. — Прим. ред.) у детей не оценивалась, интервенционное исследование в этой группе не проводили» [146]. (Диагностика; Проверка.)

«Провели масштабную международную проверку индекса ADO, чтобы определить точность предсказания летального исхода у отдельных лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в различных условиях и обновить индекс, если потребуется. Исследователи из 10 популяционных когортных исследований ХОБЛ, проводившихся в Европе и Америке, согласились сотрудничать в составе Международной рабочей группы» [147]. (Прогнозирование; Проверка; Обновление.)

Пояснение

Для разработки или проверки предсказательной модели можно использовать различные источники данных (*data sources*) или схемы исследований (*study designs*) (здесь эти термины используются как синонимы). Подробное описание дизайна, того, как были набраны участники исследования и собраны данные, представляет необходимые сведения о качестве данных, о том, был ли проведен надлежащий статистический анализ, и о возможности внешней обобщаемости (*generalizability*, экстраполяции результатов) предсказательной модели. Уязвимость к действию систематических ошибок варьирует в зависимости от дизайна исследования.

Диагностические исследования изучают одномоментную связь между диагностическими предикторами (характеристиками пациентов и результатами исследуемого теста) и наличием или отсутствием исхода (целевое состояние, представляющее интерес) (вставка А). Очевидный дизайн в этом случае — одномоментное исследование (*cross-sectional study*). В таких исследованиях набирают группу пациентов с определенными характеристиками, у которых «подозревают наличие целевого состояния, представляющего интерес» [148–151]. Часто регистрация исхода (результатов референсного теста) происходит через некоторый промежуток времени после измерения предикторов. В идеале этот интервал должен быть как можно короче, без начала какого-либо лечения в этот период. Из-за этого короткого периода времени и из-за того, что выбирается группа пациентов со схожими характеристиками (когорты), ведутся споры о том, следует ли обозначать эти исследования как чистые (*“pure”*) одномоментные исследования или

предпочтительно использовать термины «диагностические» (одномоментные) когортные исследования (*“diagnostic cohort studies”*) или «отложенные» (*“delayed”*) одномоментные исследования [152–154]. В случае если интервал между измерением предикторов и наступлением исхода продолжительный и, безусловно, в случае начала лечения в этот период возникает опасность искажений в результате того, что статус (характеристики) заболевания у некоторых пациентов может измениться, тем самым изменится и одномоментная связь между предикторами и исходом.

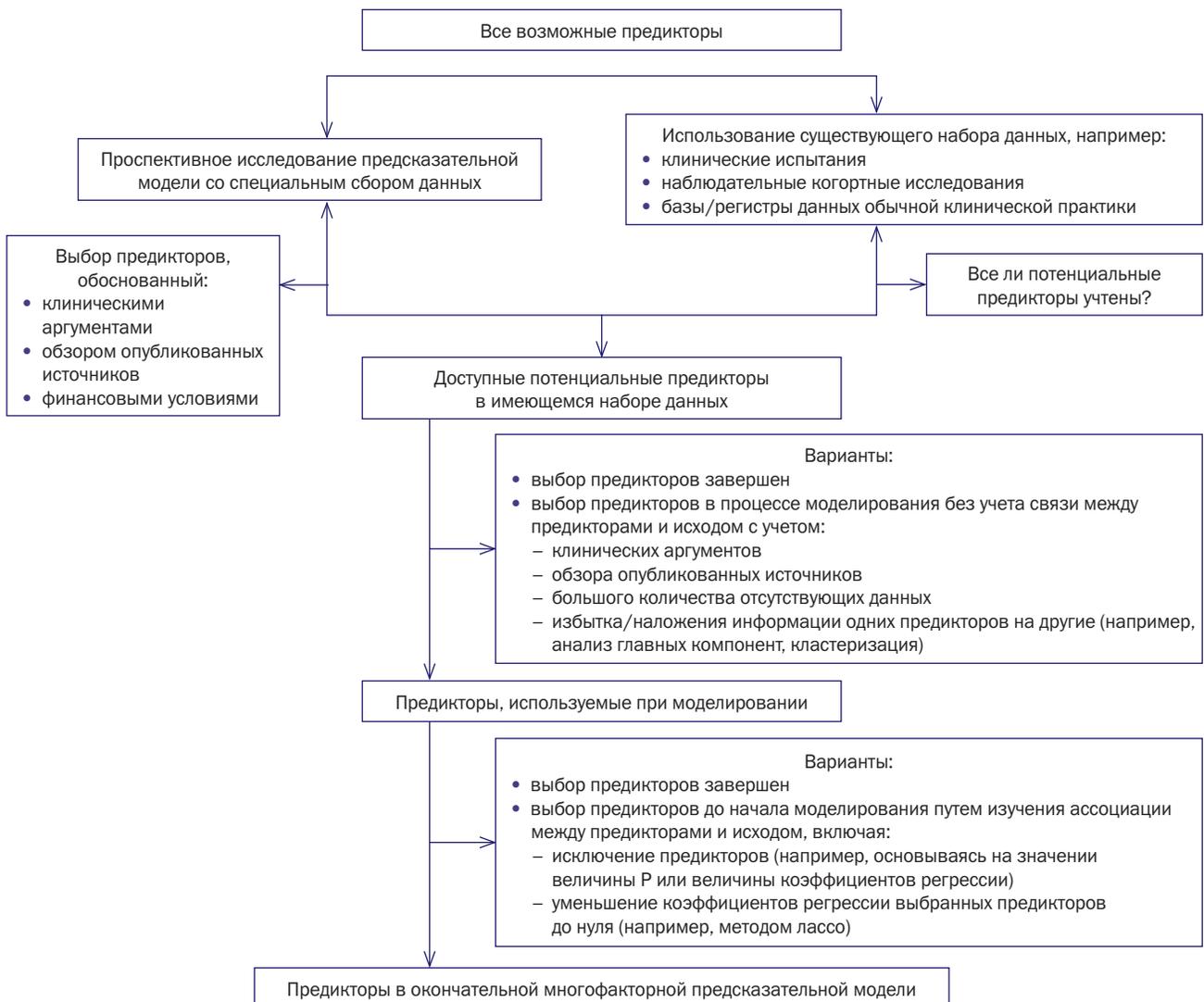
В некоторых диагностических исследованиях сначала выполняют референсный тест (*reference standard*), а в исследование включают все случаи (пациентов с целевым состоянием), а также случайную выборку неслучаев (контролей). В таких исследованиях необходима корректировка частоты событий в общей выборке для получения несмещенных абсолютных вероятностей наличия диагностического исхода [152, 155–157]. К таким альтернативным схемам формирования выборки прибегают, когда распространенность исходов (целевых состояний) низкая, а затраты на измерение исследуемых предикторов или проведение исследуемого теста (*index tests*) высокие. Основной вопрос здесь: является ли такая выборка случаев и контролей репрезентативной в отношении целевой популяции, т.е. для пациентов, у которых

только подозревают наличие целевого состояния. Явное нарушение происходит в исследованиях с неодинаковым отбором типичных, запущенных случаев и условно здоровых контролей [152, 155–157]. Такой отбор участников может привести к переоценке клинической значимости (*clinical relevance*) исследования [158], а многие показатели предсказательной эффективности (*predictive performance*) часто оказываются неверными [157].

Типичный дизайн прогностических исследований — продольное когортное исследование (*longitudinal cohort study*), которое может быть проспективным (*prospective*) или ретроспективным (*retrospective*) (вставка А) [1–3, 58, 103]. Участников включают в когорту на основании определенных критериев, таких как наличие конкретного заболевания, выполнение определенных хирургических процедур или беременность. Часто этот момент времени отмечают как $T = 0$, исходный момент (*baseline*) или стартовую точку (*start point*) [9]. Затем за участниками ведется наблюдение на протяжении некоторого периода времени, чтобы определить, развиваются ли у них интересные исследователей события (исходы).

Предпочтительный дизайн — проспективное продольное когортное исследование. В этом случае полностью контролируется определение всех потенциальных предикторов и исходов (рис. 2), применяется наилучший метод

Рис. 2. Выбор предикторов в исследовании, посвященном разработке многофакторной предсказательной модели
Fig. 2. Selection of predictors in a study of the development of a multivariable prediction model



для измерения каждого из них, при этом сводя к минимуму количество отсутствующих данных и выбывших из-под наблюдения участников.

Во многих исследованиях модель разрабатывают или проверяют с использованием набора данных, изначально собранных для других целей. Несмотря на то, что исходное исследование изначально могло быть проспективным продольным когортным, конкретные предикторы могли не оцениваться его авторами, или некоторые предикторы могли быть оценены недостаточно хорошо. Пункт 13б указывает на необходимость представления детальной информации о количестве отсутствующих значений потенциальных предикторов, а пункт 13а — лиц, выбывших из-под наблюдения.

Рандомизированные испытания (*randomized trials*) — это особая подгруппа проспективных продольных когортных исследований, которые также могут быть использованы для разработки и проверки прогностических моделей. Однако здесь авторы должны указать, каким образом был учтен эффект вмешательства (пункт 5в). При использовании данных рандомизированных испытаний обобщаемость (*generalizability*) разработанной или проверенной модели может вызывать вопросы из-за многочисленных критериев невключения [1]. В одном исследовании было установлено, что прогностический эффект новых биомаркеров сердечно-сосудистых событий (добавленных к традиционной фрамингемской шкале риска, *Framingham risk score*) был сильнее в наборах данных, полученных в наблюдательных исследованиях (*observational studies*), чем в данных рандомизированных испытаний [159].

В условиях, когда международное сотрудничество и обмен данными становятся все более распространенным явлением, для разработки и проверки предсказательных моделей все чаще используются данные отдельных участников (*individual participant data*), полученные из многочисленных исследований [89, 147, 160]. Аналогичным образом используются существующие наборы данных большого объема (так называемые большие данные (*big data*) из национальных или международных исследований или регистров) [139, 161, 162]. Данные из таких источников следует рассматривать как кластерные, поскольку участники происходят из разных кластеров (разных когорт, исследований, лечебных учреждений, условий наблюдения, регионов или стран), что требует взвешенного подхода при разработке предсказательных моделей. Недавно были предложены метааналитические подходы, учитывающие кластерную организацию таких данных [163–166]. Они учитывают разные наборы случаев с различным превалянсом (*prevalence*) (для диагностики) или инцидентностью исхода (*incidence*) (для прогнозирования) в когортах, наборах данных, исследованиях, больницах, условиях наблюдения, регионах или странах и, таким образом, учитывают различные исходные вероятности или риски (например, с помощью случайных свободных коэффициентов, *random intercepts*). Они также учитывают разные наборы случаев, отражающие разные ассоциации предикторов и исходов за счет придания предикторам случайных весов (коэффициентов регрессии) [163–167]. Использование данных отдельных участников или источников больших данных расширяет возможности разработки и прямой оценки (внешней проверки) предсказательных моделей в разных лечебных учреждениях, странах или условиях применения (рис. 1, исследование типа 2б), опять же с учетом потенциальных различий в весах свободных коэффициентов (*intercept*) и предикторов [164, 166]. Также недавно были предложены дополнения к часто используемым показате-

лям эффективности модели для учета кластеризованных данных [167–171].

Из соображений эффективности или стоимости исследователи из всей когорты могут отбирать отдельную группу пациентов. Примерами являются исследование типа «случай – когорта» (*case-cohort*) или вложенное (гнездовое) исследование (*nested case-control*) [172]. В отчетах о таких исследованиях необходимо описывать способы формирования выборки, что позволит корректно оценить абсолютную вероятность наличия или развития целевого исхода [1, 103, 173–175]. Избирательный подход к выбору или исключению участников может поставить под сомнение репрезентативность выборки для общей популяции, в которой будет применяться модель, и негативно сказаться на воспроизводимости результатов предсказательной модели.

Описание дизайна исследования или источника данных также предоставляет ценные сведения об условиях и первоначальной цели сбора данных. Информация об условиях проведения исследования (*setting*) и критериях отбора (*eligibility criteria*) (пункт 5б) позволит читателям судить о возможности применения модели в интересующих их клинических условиях.

В систематических обзорах исследований предсказательных моделей было отмечено, что их авторы зачастую неявно указывали, является ли выборка репрезентативной для целевой популяции, в том числе были ли в нее включены все последовательно отобранные участники [34, 59, 84, 93, 176].

Пункт 4б. Укажите основные даты исследования, включая начало и завершение набора участников и, если применимо, завершение периода последующего наблюдения (P; П).

Примеры

«В проспективное исследование с временной проверкой (*prospective temporal validation study*) включили всех пациентов, которых лечили в период с марта 2007 по июнь 2007 г. в 19 испытаниях фазы I в отделении разработки лекарственных препаратов Королевской больницы Марсдена (Саттон, Великобритания). <...> Все пациенты находились под проспективным наблюдением до 31 мая 2008 г.» [177]. (Прогнозирование; Проверка.)

«В исследовании включали всех пациентов, последовательно обратившихся с болью в передней части грудной клетки (в качестве основной или дополнительной жалобы) в течение периода от 3 до 9 нед (средняя продолжительность — 5 нед) с марта по май 2001 г. <...> В период с октября 2005 по июль 2006 г. 74 врача общей практики федеральной земли Гессен (Германия) последовательно включили в исследование всех пациентов с болью в передней части грудной клетки (в возрасте 35 лет и старше, $n = 1249$). Период включения в исследование длился 12 нед для каждой общей практики» [178]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

«В когорту для разработки модели (*derivation cohort*) включили 397 пациентов в возрасте 18 лет и старше обоих полов, последовательно госпитализированных в одно из четырех терапевтических отделений госпиталя Donostia в период с 1 мая по 30 июня 2008 г. Критерии невключения не использовали. В следующем году, в период с 1 мая по 30 июня 2009 г., аналогичным образом мы набрали когорту для проверки модели (*validation cohort*): 302 пациента в возрасте 18 лет и старше обоих полов, последовательно госпитализированных в одно из четырех терапевтических отделений госпиталя» [179]. (Прогнозирование; Разработка.)

Пояснение

Информация о времени начала и завершения периодов исследования, в течение которых производили набор участников, помещает исследование в исторический контекст. Это дает читателям необходимую информацию о доступных в эти периоды методах диагностики и лечения, а также о возможности выявлять определенные предикторы с применением современных (для периода исследования) медицинских технологий. Периоды исследования в сочетании с общим числом участников могут указывать, насколько избирательным было включение пациентов в исследование. Авторам отчетов следует указывать количество включенных в исследование участников за определенный период времени (например, за год) (см. пункт 13а).

Как уже обсуждалось в пункте 4а, временной интервал между определением предиктора и исхода в большинстве диагностических исследований является небольшим. Однако при отсутствии надежного референсного теста пациенты могут находиться какое-то время под наблюдением, что позволит точнее оценить наличие целевого состояния (*target condition*) на момент определения предикторов. В таких случаях авторы должны сообщить, какой максимальный или минимальный интервал между измерением предикторов и финальной оценкой наличия или отсутствия целевого состояния допускался.

В прогностических исследованиях (*prognostic modeling studies*) продолжительность наблюдения (*follow-up*) имеет решающее значение для интерпретации эффективности модели (см. пункты 6а и 13а). Продолжительность периода наблюдения после включения в исследование может быть одинаковой для всех участников. В таком случае необходимо указать длительность исследования. Часто период наблюдения для всех включенных пациентов завершается в определенное время (о котором должно быть сообщено). Далее должны быть приложены усилия для установления статуса участника на дату закрытия исследования. События, которые происходят позже этой даты, игнорируются.

Систематические обзоры исследований предсказательных моделей показали, что авторы не всегда указывают основные периоды исследования [43, 122, 176, 180]. Например, из 61 исследования, посвященного разработке или проверке моделей прогнозирования рака молочной железы, лишь 13 (12%) содержали сведения (даты) о начале и завершении периода набора пациентов и завершении последующего наблюдения [43].

Участники

Пункт 5а. Опишите условия и место проведения исследования (например, учреждения первичной или специализированной медицинской помощи, общая популяция), указав количество и местонахождение участвующих центров (Р; П).

Таблица 2. Пример представления основных характеристик исследования (Диагностика; Разработка; Проверка)

Table 2. Example Table. Reporting Key Study Characteristics (Diagnosis; development; Validation)

Характеристики	Популяция из Швейцарии (n = 201)*	Популяция из США (n = 258)*
Период сбора данных	Декабрь 1999 г. — февраль 2000 г.	Январь — март 2002 г.
Дизайн исследования	Проспективное когортное	Проспективное когортное
Условия проведения	Университетская клиника первичной медицинской помощи, обслуживающая городское население численностью 150 000 человек в г. Лозанна (Швейцария)	Отделение неотложной помощи или амбулаторные пациенты, нуждающиеся в интенсивной терапии, Университетского госпиталя по оказанию специализированной медицинской помощи в г. Сан-Франциско (Калифорния)
Критерии включения	Взрослые амбулаторные пациенты с гриппоподобным заболеванием, диагностированным лечащим врачом	Все взрослые пациенты с симптомами острой инфекции дыхательных путей (кашель, синусит, боль, заложенность носа / ринорея, боль в горле или лихорадка), возникшими в предшествовавшие 3 нед
Исход	Наличие гриппа А или В	Наличие гриппа А или В
Референсный тест	Посев	ПЦР
Наличие вируса гриппа	104 (52,8)	53 (20,5)
Мужчины	101 (50)	103† (40)
Средний возраст (диапазон), годы	34,3 (17–86)	38,8 (18–90)
Лихорадка	116 (58)	54 (21)
Кашель	186 (93)	235 (91)
Боль в горле	151 (75)	181 (70)
Миалгия	181 (90)	154 (60)
Ринит	163 (81)	185 (72)
Головная боль	169 (84)	190 (74)
Озноб/потливость	166 (83)	158 (61)
Слабость	184 (92)	197 (76)
Появление симптомов в течение < 48 ч	106 (33)	45 (17)

Примечание. ПЦР — полимеразная цепная реакция. <*> — значения указаны в виде n (%), если не указано иное. <†> — рассчитано для 256 пациентов. Заимствовано из источника [181].

Note. PCR (ПЦР) — polymerase chain reaction. <*> — values are n (%) unless otherwise indicated; <†> — out of 256 total patients. From reference [181].

Примеры

«На основании ранее разработанного алгоритма предсказания рисков (QRISK1) мы предложили новую версию алгоритма ... QRISK2. Провели проспективное когортное исследование в большой популяции амбулаторных пациентов в Великобритании с применением тех же методов, что и при первоначальном анализе. Данные извлекали из электронной базы QRESEARCH (версия 19) (www.qresearch.org). Это крупная электронная база верифицированных данных первичной медицинской помощи, которая насчитывает 11 млн записей о пациентах, зарегистрированных в 551 клинике общей практики» [139]. (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

См. также табл. 2.

Пояснение

Подробное описание того, где и когда были набраны участники исследования, особенно важно для того, чтобы другие могли судить об обобщаемости (*generalizability*) и полезности (*usefulness*) моделей, а также для проведения дальнейших исследований (например, проверка или применение модели на практике). Вопросы «Где?» и «Когда?» касаются не только географического положения и календарного времени, но и условий, в которых собирали данные об участниках (например, первичная, вторичная, третичная, неотложная медицинская помощь или общая популяция), а также кому оказывали помощь (взрослым или детям). Одного предположения, что предсказательные модели могут быть воспроизведены в других условиях или другой целевой популяции, недостаточно [19, 26, 28, 33].

В разных условиях может быть разная структура случаев, что влияет на обобщаемость и точность классификации (*accuracy*) предсказательных моделей (см. пункт 4а) [182–187]. Термин «структура случаев» (*case mix*) относится к распределению предикторов, других актуальных

характеристик участников или условий, распространенности (в случае диагностики) или частоте исходов (при прогнозировании), что может привести к различным статистическим связям (ассоциациям) между предикторами и исходами, потенциально влияющими на предсказательную точность модели. Например, хорошо известно, что предсказательная эффективность моделей, разработанных для условий вторичной медицинской помощи, обычно ниже, чем когда они применяются в условиях первичной медицинской помощи [21, 183, 188]. Возможно, так происходит потому, что врачи учреждений первичной медицинской помощи или семейные врачи выборочно направляют пациентов к узким специалистам вторичного или третичного звена здравоохранения (*tertiary care*). В результате популяция таких пациентов имеет более узкий диапазон характеристик, большая доля — с заболеванием на поздних стадиях и часто с более высоким риском наступления интересующих исследователей исходов [102, 189, 190].

Еще одна особенность условий проведения исследования — это переносимость (*transportability*) характеристик предсказательных моделей, разработанных для взрослой популяции, на педиатрическую практику [102]. Например, были разработаны различные предсказательные модели для оценки риска послеоперационной тошноты и рвоты у взрослых, которых планировали оперировать под общей анестезией. При проверке на детях предсказательная способность моделей существенно снизилась [191].

В целом характеристики модели будут более обобщаемыми, если структура случаев новой популяции находится в пределах структуры случаев исходной популяции (*development population*), с использованием данных которой разрабатывали исследуемую модель [186]. Однако, как указано в пункте 10д (см. также вставку В и табл. 3),

Таблица 3. Обзор различных подходов к обновлению существующей предсказательной модели*

Table 3. Overview of Different Approaches for Updating an Existing Prediction Model*

№	Метод обновления	Причина обновления
0	Без обновления (оригинальная предсказательная модель)	–
1	Корректировка свободных коэффициентов (исходный риск)	Отличия в частоте исходов (распространенность или инцидентность) между исходной выборкой, использованной для разработки модели (<i>development sample</i>), и выборкой для проверки модели (<i>validation sample</i>)
2	Метод 1 + корректировка всех коэффициентов регрессии предикторов по одному общему фактору (калибровочный коэффициент, <i>calibration slope</i>)	Чрезмерная (<i>overfitted</i>) или недостаточная (<i>underfitted</i>) подгонка коэффициентов регрессии или их комбинации в исходной модели
3	Метод 2 + дополнительная корректировка коэффициентов регрессии для предикторов с разным весом в проверочной выборке в сравнении с выборкой, использованной для разработки модели	Как и в пункте 2, + вес (коэффициента регрессии) одного или нескольких предикторов может отличаться в проверочной выборке
4	Метод 2 + выбор дополнительных предикторов (например, новых маркеров)	Как и в пункте 2, + один или более потенциальных предикторов не были включены в исходную модель, или может потребоваться добавление в исходную модель нового предиктора
5	Повторная оценка всех коэффициентов регрессии с использованием только данных проверочной выборки. При наличии данных выборки, использованной для разработки модели, оба набора данных могут быть объединены	Вес всех предикторов может отличаться в проверочной выборке, либо эта выборка значительно превосходит объемом выборку, примененную для разработки модели
6	Метод 5 + выбор дополнительных предикторов (например, новых маркеров)	Как и в пункте 5, + один или более потенциальный предиктор не был включен в исходную модель, или может потребоваться добавление в исходную модель нового предиктора

Примечание. <*> — информация из источников [31, 290, 372, 373].

Note. <*> — information from references [31, 290, 372, 373].

ранее разработанную в одних условиях модель можно скорректировать или обновить относительно других условий, чтобы улучшить ее воспроизводимость (*model transportability*).

Рекомендуем авторам представить таблицу с кратким изложением основных характеристик исследования для исходной и любой другой выборки, данные которой использованы для проверки модели [192]. Это необходимо для того, чтобы дать читателю представление о любых различиях в структуре случаев и потенциальных последствиях имеющихся различий (пункт 5б). Кроме того, авторам исследований, посвященных исключительно проверке моделей, рекомендуем представить сводную таблицу с описанием не только проверочной выборки, но и выборки использованной для разработки модели.

Систематический обзор 48 исследований по созданию или проверке моделей для прогноза развития сердечной недостаточности, выявил, что отчеты 10 (21%) исследований не содержали данных о количестве медицинских центров, участвующих в исследовании [180].

Пункт 5б. Опишите критерии отбора участников (Р; П).

Примеры

«С 1987 по 2002 г. в отделениях дерматологии университетских клиник Мангейма и Бенджамина Франклина в Берлине обследованы 192 пациента с лимфомами кожи. У 86 человек диагностировали Т-клеточную лимфому кожи (ТКЛК) согласно классификации Европейской организации по исследованию и лечению рака. В соответствии с предложенной классификацией к основным типам ТКЛК относятся грибовидный микоз, синдром Сезари и другие редкие формы лимфом. <...> В исследовании не включали пациентов с редкими типами ТКЛК, парапсориазом, псевдолимфомами и В-клеточными лимфомами кожи. <...> Стадирование ТКЛК осуществляли согласно классификации TNM (*tumor-node-metastasis*) Объединенной группы по грибовидным микозам. Синдром Сезари диагностировали у пациентов с признаками эритродермии и абсолютным количеством клеток Сезари в периферической крови > 1000/мкл согласно критериям Международного общества по лимфомам кожи (ISCL)» [193]. (Прогнозирование; Разработка.)

«Критерии включения (*inclusion criteria*): возраст 12 лет и старше; травма, полученная в предыдущие 7 сут. Авторы выбрали возраст 12 лет как минимальное пороговое значение, поскольку отделение неотложной помощи принимает в основном пациентов 12 лет и старше, в то время как пациенты младшего возраста наблюдались в соседней детской больнице, находящейся примерно в полумиле от нашей больницы. В этом проведенное нами исследование отличалось от оригинальной работы д-ра Stiell, в которое не включали пациентов моложе 18 лет. Критерии невключения (*exclusion criteria*): беременность, спутанность сознания на момент осмотра, пациенты, направленные на рентгенографическое обследование, повторная госпитализация, множественные травмы, изолированные повреждения кожи (ожоги, ссадины, рваные и колотые раны)» [194]. (Диагностика, Проверка.)

Пояснение

Описание критериев отбора (*eligibility criteria*) важно для понимания потенциальной применимости и, значит, обобщаемости (*generalizability*) предсказательной модели. Авторы должны определить, кто мог стать или не стать участником исследования. Это необходимо для того,

чтобы читатель получил представление, в отношении кого могут быть применены результаты и предсказания исследования.

Для проверочных исследований полезно сообщить, были ли критерии отбора для исследуемых аналогичны или отличались от тех, которые использовались в исходной модели. В приведенном выше примере [194] многофакторная диагностическая модель для выявления переломов голеностопного сустава, первоначально разработанная в Канаде, была проверена в Азии. Авторы описали детали отбора пациентов и сопоставили их с теми данными, которые использовались при разработке модели.

Если некоторые участники, соответствующие критериям отбора, не были включены из-за отсутствия данных (по предикторам или исходам), об этом следует сообщить. Исключение участников только по этой причине и ограничение анализа только теми, у кого есть такие данные, может привести к серьезным систематическим ошибкам (*bias*) [195–201]. Ошибки могут возникать, если отсутствие данных носит не случайный, а намеренный характер (пункт 9).

Пункт 5в. Подробно опишите медицинское вмешательство, если применимо (Р; П).

Пример

«Данные многоцентрового международного клинического испытания ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron-MR controlled evaluation) позволяют получить новые уравнения для предсказания риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом. <...> ADVANCE — факторное (*factorial*) рандомизированное контролируемое исследование влияния контроля артериального давления (периндоприл/индапамид в сравнении с плацебо) и гликемии (интенсивное вмешательство на основе гликлазида МВ в сравнении со стандартным лечением) на возникновение микро- и макрососудистых событий у 11 140 пациентов высокого риска с сахарным диабетом 2-го типа, отобранных в 215 медицинских центрах Азии, Австралии, Европы и Канады. <...> В качестве предикторов учитывали возраст при постановке диагноза диабета, продолжительность заболевания, пол, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление, пульсовое давление, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности и триглицериды, индекс массы тела, окружность талии, отношение окружностей талии и бедер, лекарственные препараты для снижения артериального давления (лечение гипертензии), прием статина, курение в настоящее время, ретинопатию, фибрилляцию предсердий (в прошлом или в настоящем), логарифмически преобразованное отношение альбумина и креатинина в моче (ACR), креатинин в сыворотке крови (S_{Cr}), гемоглобин A1c (Hb_{A1c}) и глюкозу в крови натощак, а также режим лечения в соответствии с порядком рандомизации (снижение артериального давления и концентрации глюкозы в крови)» [145] (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

Пояснение

Когорты для изучения прогноза определяются некоторым общим свойством здоровья [202]. Во многих прогностических исследованиях участники получают профилактические или лечебные вмешательства либо до, либо в начале периода наблюдения, что может повлиять на их прогноз. Эффективное лечение обычно благоприятно

влияет на прогноз, что ведет к снижению вероятности наступления изучаемого исхода [203].

Разработка чистой исходной (*pure baseline*) прогностической модели для предсказания будущих исходов у участников с определенным состоянием здоровья, которые не подвергались лечению, вряд ли возможна. Обычно участники получают некоторое лечение. В идеале либо все участники исследования получают одинаковое лечение, например хирургическое, либо методы лечения выбирают в результате рандомизации, например если прогностические модели основаны на данных рандомизированных испытаний (см. пункт 4а) [1, 204]. Некоторые прогностические модели специально разработаны и проверены для пациентов, получающих конкретное лечение [205], но даже здесь могут быть отличия в сопутствующих вмешательствах.

При использовании данных рандомизированных испытаний возможна раздельная разработка прогностических моделей для тех, кто получает различные варианты лечения, особенно при наличии эффективного вмешательства. Кроме того, методы лечения могут выступать отдельным предиктором для модели, разрабатываемой на основе данных всех пациентов (пункт 7а); также может быть изучено взаимодействие между лечением и другими предикторами (пункт 10б), чтобы сделать разные предсказания при разных стратегиях лечения [1, 4]. В таком случае основное внимание уделяется не профилактическим или терапевтическим эффектам вмешательства, а их независимому вкладу в предсказание исхода. Однако во многих случаях предсказательное значение вмешательств незначительно по сравнению с такими важными предикторами, как возраст, пол и стадия заболевания [1], поэтому такой фактор, как лечение, зачастую исключают на этапе моделирования или не учитывают в процессе выбора предикторов.

Для нерандомизированных исследований (*nonrandomized studies*) характерны не только вариации в получаемом лечении. Серьезное беспокойство вызывает влияние на выбор лечения для отдельных лиц тех же предикторов, которые включены в статистическое моделирование [206]. Как и в случае с данными рандомизированных исследований, лечение также можно рассматривать как предиктор при моделировании, но влияние на предсказательную модель лечения, которое само является результатом влияния других предикторов, оценить нелегко. Предыдущие комментарии относятся к лечению до начала периода наблюдения. Для лечения, начатого позднее, требуются очень сложные модели, которые редко применяются в исследованиях предсказательных моделей [207].

Совершенно иная ситуация возникает, если лечение на текущий момент используется в качестве замещающей (*проху*) переменной других предикторов, например, применение антигипертензивных или снижающих концентрацию холестерина препаратов как замещающих переменных гипертензии или гиперхолестеринемии соответственно в моделях сердечно-сосудистого риска [17, 208]. Влияние такого подхода на эффективность предсказательных моделей еще недостаточно изучена.

Принимая во внимание вышеизложенные соображения, при разработке и проверке предсказательной модели важно знать, какие вмешательства в отношении участников исследования могли изменить вероятность наступления изучаемого исхода [203] (пункт 13б). Вопросы лечения менее актуальны в большинстве исследований диагностических предсказательных моделей, поскольку эти исследования имеют одномоментный дизайн (*cross-sectional design*), в котором предикторы

и исход фиксируются в одно время (вставка А). Иногда однако допускается некоторый интервал времени между измерением предиктора и исхода (например, если оценка исхода частично основана на данных последующего наблюдения) [209]. В таком случае информация о любом лечении, полученном в период между моментом предсказания и оценкой исхода, имеет важное значение и должна быть сообщена.

Недавний обзор 21 шкалы сердечно-сосудистого риска показал, что вмешательства, влияющие на исход, не учитывались, а сообщения о предшествующем лечении были неполными [203].

Исход

Пункт 6а. Определите предсказываемый моделью исход, включив описание способов и сроков его регистрации (Р; П).

Примеры

«Исходами были случаи смерти от любой причины, случаи смерти от ишемической болезни сердца и острые коронарные события. Для определения этих исходов за когортой участников наблюдали в течение определенного периода времени с помощью различных методов, включая ежегодные телефонные интервью, обследование в участвующих центрах каждые три года, наблюдение в государственных больницах, участвующих в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), анализ свидетельств о смерти, результатов опроса врачей, отчетов коронаров / судебно-медицинских экспертов, интервью с лицами, владеющими конфиденциальной информацией. Период наблюдения стартовал с момента включения в исследование (1987–1989) и продолжался вплоть до 31 декабря 2000 г. Летальные коронарные события включали случаи смерти среди госпитализированных и негоспитализированных пациентов. К острым коронарным событиям относили установленный или вероятный инфаркт миокарда, смерть в результате ишемической болезни сердца или операции на сердце (коронарное шунтирование, коронарная ангиопластика) у госпитализированных пациентов или наличие изменений на электрокардиограмме при обследовании, проводимом в когорте каждые три года. Классификация событий подробно описана в <...>» [210]. (Прогнозирование; Разработка.)

«Инфекцию мочевыводящих путей определяли при обнаружении $\geq 10^8$ колониеобразующих единиц (КОЕ) одного типа микроорганизмов на литр мочи, полученной естественным путем, при $\geq 10^7$ КОЕ/л в образце мочи, полученном при катетеризации мочевого пузыря, или любой рост микроорганизмов в образцах надлобковой аспирации мочевого пузыря. Инфекцию мочевыводящих путей считали вероятной при $\geq 10^7$ КОЕ/л одного микроорганизма в моче, полученной естественным путем, при $\geq 10^6$ КОЕ/л одного микроорганизма в моче, полученной при катетеризации мочевого пузыря, $\geq 10^8$ КОЕ/л микроорганизмов двух типов в моче, полученной естественным путем, или $\geq 10^7$ КОЕ/л микроорганизмов двух типов в моче, полученной при катетеризации мочевого пузыря» [211]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

«Для определения клинического исхода извлекали данные из медицинских карт пациентов и записей врачей. Пациентов, как правило, наблюдали в послеоперационном периоде не реже одного раза в 3–4 мес в течение первого года, раз в полгода в течение второго и третьего года, затем ежегодно. Последующие обследования включали рентгенографию и компьютерную

томографию для всех пациентов. Помимо физикального обследования и лабораторных анализов, по показаниям проводили внутривенную пиелографию, цистоскопию, цитологическое исследование мочи, уретральных смывов, остеосцинтиграфию. Локальный рецидив определяли как рецидив в хирургическом отделении, отдаленный рецидив — рецидив в других учреждениях после выписки. Клинические исходы отслеживали начиная от даты цистэктомии до даты первого зафиксированного рецидива, выявленного посредством компьютерной томографии, даты смерти или даты последнего обследования, когда у пациента еще не было рецидива заболевания» [212]. (Прогнозирование; Разработка.)

«Выявление рака молочной железы: случаи рака молочной железы устанавливали путем опроса раз в два года в период с 1997 по 2005 г. О смерти членов семей узнавали из данных Почтовой службы США и Национального реестра смертности. Выявили 1084 случая рака молочной железы, из них 1007 случаев (93%) подтверждены медицинскими записями или данными регистра рака в 24 штатах, в которых проживали 96% опрошенных на момент включения в исследование» [213]. (Прогнозирование; Проверка.)

Пояснение

Исходы в диагностических моделях — это наличие или отсутствие конкретного целевого состояния (*target condition*) в момент времени T0 (вставка А). Такие диагностические исходы определяют с помощью так называемого референсного теста (*reference standard*), т.е. самого доступного и общепринятого метода для установления наличия либо отсутствия целевого состояния [214]. Выбор такого метода должен быть обоснован. Референсный метод может иметь множество форм (отдельный тест, сочетание тестов или другой метод, включая консенсус экспертов или уполномоченной комиссии (*outcome committee*)). Референсными тестами могут быть лабораторные, рентгенологические, артроскопические, ангиографические или патоморфологические исследования.

Если применимо, следует указать методы взятия проб крови или мочи, лабораторные и лучевые методы, технологии, а также определения, включая любые пороговые значения, которые использовались для оценки наличия (или тяжести) целевого состояния, и, кроме того, правила, по которым объединяли результаты тестов (смешанный референсный тест) для установления диагностического исхода [215–217]. Если стандартные определения и пороговые значения не использовались, необходимо сообщить об этом с указанием причин. Если наличие/отсутствие исхода оценивали несколько исследователей (например, путем достижения консенсуса экспертной группой), необходимо описать метод установления окончательного диагноза (например, решение большинством голосов) [215, 216].

В исследованиях диагностических моделей необходимо указывать интервал времени между оценкой предикторов и исхода, поскольку изменения в состоянии пациента, которые могут произойти в этом интервале, могут быть причинами систематической ошибки (вставка А). Кроме того, должна быть однозначно описана последовательность оценки предикторов и исхода (см. пункт 6б и 7б о возможных систематических ошибках в связи с осведомленностью исследователей, осуществляющих оценку).

В идеале диагностические исходы верифицируются у всех участников с использованием одного и того же референсного теста (*reference standard*). Но это не всегда возможно. Например, может считаться неэтичным при-

менять инвазивный референсный тест при отсутствии положительного результата одного или более исследуемых тестов (*index tests*). В этом случае возможны два варианта: отложенная верификация (*delayed verification*), когда данные об исходах у участников, по которым не получены результаты референсных тестов, полностью отсутствуют (пункт 9), и дифференцированная верификация (*differential verification*), когда пациентов, которые не подвергаются предпочтительному референсному тестированию, оценивают посредством альтернативного референсного теста, отличающегося, как правило, более низкой точностью классификации [218, 219].

Например, в исследованиях, посвященных диагностике рака, результаты патоморфологических (референсных) тестов, вероятно, будут получены только по тем участникам, у которых есть хотя бы один положительный результат исследуемого диагностического теста. Для остальных участников альтернативным референсным стандартом диагностики может быть период последующего наблюдения, достаточный для того, чтобы онкологические заболевания, имевшиеся на момент проведения исследуемого диагностического теста, стали очевидными (отложенная верификация), но не слишком продолжительный, иначе это может привести к выявлению новых случаев рака. Правила и процедуры, которые применяли при отложенной или дифференцированной верификации исходов, должны быть подробно описаны, что позволит оценить риск систематических ошибок, связанных с такими проверками (*partial/differential verification bias*) [156, 218–220]. Также следует сообщить о методах, которые применяли для корректировки таких систематических ошибок [219].

Для прогностических моделей часто анализируемыми исходами являются случаи смерти (от любой или конкретной причины), нефатальных осложнений или событий (например, инфаркт миокарда, рецидив рака, прогрессирование или начало заболевания), а также исходы, важные для отдельных пациентов (симптомы, функциональное состояние и качество жизни) [2]. Возможно также прогнозирование комбинации исходов. Например, целевое событие при изучении безрецидивной выживаемости (*disease-free survival*) в исследованиях злокачественных новообразований может включать локальные рецидивы, регионарные очаги, отдаленные метастазы и смерть (с регистрацией в качестве исхода того события, которое произойдет раньше) [221].

Все исходы должны быть однозначно определены. Если авторы используют стандартные определения (например, на основе Международной классификации болезней — МКБ) или их вариации, об этом следует сообщать и приводить ссылки на первоисточники. Технические детали, представленные в протоколе исследования или в предыдущих статьях, должны быть процитированы и в идеале быть доступными.

В прогностических исследованиях за участниками наблюдают в течение определенного периода времени и документируют время наступления целевого исхода после начала отслеживания таких событий (T0) (например, дата постановки диагноза или хирургического вмешательства) (см. вставку А). В некоторых исследованиях статус исхода оценивают у всех участников на протяжении фиксированного периода (например, общую выживаемость) и часто в заранее определенные моменты времени (например, 5- или 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний), о чем также необходимо сообщать [222]. Аналогичным образом следует ясно указывать частоту оценки исходов во время периода наблюдения.

Следует сообщать об источниках данных, которые использовались для определения исходов или выбытия из-под наблюдения участников исследования (например, регистры случаев смерти, больничные записи, регистры злокачественных новообразований, клинические оценки, изображения или лабораторных анализы). Для таких исходов, как смерти вследствие определенных причин, процесс определения причины смерти необходимо ясно и однозначно описать (например, согласно решению экспертной комиссии, с обязательным кратким описанием состава и квалификации членов комиссии) [216].

Недавний обзор 47 исследований, в которых сообщалось о разработке моделей прогнозирования злокачественных новообразований, показал, что исходы были недостаточно ясно и однозначно определены в 40% исследований [54], в 30% случаев было неясно, являлась ли смерть исходом онкологического заболевания или регистрировались смерти от любой причины. Также наблюдались противоречия при описании событий, которые были включены в определение безрецидивной выживаемости.

Пункт 6б. Сообщите о любых действиях для маскирования (ослепления) при оценке предсказываемого исхода (Р; П).

Примеры

«Все предполагаемые случаи серьезной бактериальной инфекции рассматривались экспертной комиссией по окончательной диагностике, состоявшей из двух педиатров (с опытом работы в области инфекционных и респираторных заболеваний у детей), в случаях пневмонии дополнительно привлекали рентгенолога. Наличие или отсутствие бактериальной инфекции (исход) определяли путем маскирования экспертов в отношении клинической информации (исследуемые предикторы) и на основании консенсуса [211]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

«Биопсию печени выполняли иглой 18-го или большего калибра минимум с 5 порталными трактами с рутинным окрашиванием гематоксилин-эозином и трихромными красителями. Результаты биопсии интерпретировали в соответствии со схемой оценки, разработанной группой METAVIR, два эксперта в области патологии печени, ... которые не были проинформированы о клинических характеристиках и результатах исследования сыворотки пациентов. Оба эксперта оценили 30 биоптатов, согласованность заключений вычисляли, используя коэффициент капла» [223]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

«Первичный исход (коронарная реваскуляризация в связи с острым инфарктом миокарда или смерть, наступившая вследствие сердечной или неизвестной причины, в течение 30 сут) подтвержден исследователями, которые не были осведомлены о прогностических переменных. Если установить диагноз не удавалось, кардиолог... изучал все клинические данные и устанавливал окончательный диагноз. Все положительные и 10% случайно отобранных отрицательных исходов подтверждены вторым исследователем, маскированным в отношении стандартизированных форм сбора данных. Разногласия разрешались консенсусом» [224]. (Прогнозирование; Разработка.)

Пояснение

В исследованиях предсказательных моделей исход в идеале должен оцениваться при сокрытии информации о предикторах. В противном случае эта информация может повлиять на оценку исхода, что ведет к смещен-

ным оценкам ассоциации между предикторами и исходом [148, 209, 225, 226]. Риск систематических ошибок будет меньшим при объективно (однозначно) измеряемых исходах (смерть по любой причине или, например, кесарево сечение). Однако он значительно возрастает при оценке исходов, требующих интерпретации (например, смерть вследствие конкретной причины).

Некоторые исходы трудно оценить вследствие их природы или по причине отсутствия общепринятых референсных тестов. В таких случаях исследователи могут захотеть задействовать всю доступную информацию по каждому пациенту (включая данные о предикторах), чтобы определить наличие или отсутствие конкретного исхода. В диагностических исследованиях этот подход известен как диагностический консенсус (*consensus diagnosis*), а примерами в прогностических или интервенционных исследованиях являются решения экспертных комиссий (*adjudication/end-point committees*) (пункт 6а) [149]. Если явной целью являются оценка дополнительной ценности (*incremental value*) конкретного предиктора или сравнение эффективности конкурирующих моделей (например, при проверке нескольких моделей), важность маскирования при оценке исходов возрастает, позволяя предотвратить переоценку дополнительной ценности предикторов или предвзятый выбор модели.

Исследователи должны тщательно обдумать и ясно указать, какой информацией располагали эксперты, оценивавшие исходы, и, если уместно, подробно описать, какие действия применялись для их маскирования (ослепления, *blinding*). Однако систематические обзоры сообщают о частом отсутствии в исследованиях информации о проведении маскирования при оценке исходов [34, 227].

Предикторы

Пункт 7а. Опишите все предикторы, использованные при разработке многофакторной предсказательной модели, указав, как и когда они были измерены (Р; П).

Примеры

«По каждому пациенту извлекали следующие данные: пол, аспартатаминотрансфераза (МЕ/л), аланинаминотрансфераза (МЕ/л), отношение аспартатаминотрансфераза/аланинаминотрансфераза, общий билирубин (мг/дл), альбумин (г/дл), насыщение трансферрина (%), средний объем эритроцитов (мкм³), количество тромбоцитов ($\times 10^3/\text{мм}^3$) и протромбиновое время (сек). <...> Все лабораторные исследования проводились в течение 90 сут до биопсии печени. В случае неоднократных тестов учитывали результаты, наиболее близкие к моменту биопсии. Данные, полученные после биопсии, не учитывались» [228]. (Диагностика; Разработка.)

«Помимо возраста и пола, в модель предсказания смерти при остром инфаркте миокарда (ОИМ) включили еще 43 потенциальных предиктора. <...> Эти переменные были взяты из списка факторов риска, которые использовались при разработке предыдущих бланков отчетности в проектах California Hospital Outcomes и Pennsylvania Health Care Cost Containment Council. Каждому сопутствующему заболеванию присваивали код по классификации МКБ-9 (Международная классификация болезней 9-го пересмотра) из 15 вариантов сопутствующих диагнозов в базе данных пациентов с инфарктом миокарда округа Онтарио (OMID). В базе данных OMID информация закодирована по классификации МКБ-9, а не МКБ-9 КМ, как это принято в США, поэтому коды, принятые в США, удаляли. Некоторые факторы риска, учитываемые в вышеупомянутых проектах, не имеют аналога кода

МКБ-9 (например, подтипы инфаркта, раса) и поэтому не были включены в наш анализ. Рассчитали частоту каждого из 43 сопутствующих заболеваний, исключая из дальнейшего анализа то заболевание, распространенность которого не превышала 1%. Сопутствующие заболевания, которые, по мнению авторов, не являлись клинически правдоподобными предикторами смерти при ОИМ, также были исключены» [185]. (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

«Каждый этап скрининга включал два посещения амбулаторного отделения с интервалом около трех недель. Участники заполняли опросники, указывая демографические данные, сведения о наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, курении, применении пероральных противодиабетических, антигипертензивных и липидснижающих препаратов. Информацию о применяемых лекарствах дополняли данными из розничных аптек, включая данные о классах антигипертензивных препаратов. <...> Во время первого и второго визитов измеряли артериальное давление (АД) на правой руке каждую минуту в течение 10 и 8 мин соответственно автоматическим прибором Dinamap XL серии 9300 (Johnson & Johnson Medical Inc., Тампа, Флорида). Для систолического и диастолического АД учитывали среднее значение по двум визитам на этапе скрининга. Провели антропометрические измерения, взяли пробы крови натощак. Концентрацию общего холестерина и глюкозы в плазме крови измеряли стандартными методами. Креатинин сыворотки крови измеряли методом сухой химии (Eastman Kodak, Рочестер, Нью-Йорк) с коэффициентом внутрисерийной вариации 0,9% и межсерийной вариации 2,9%. рСКФ (расчетная скорость клубочковой фильтрации. — Прим. ред.) оценивали по формуле исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) с учетом пола, возраста, расы и концентрации креатинина в сыворотке крови. Кроме того, участники собирали мочу в течение двух последовательных периодов длительностью 24 ч. Концентрацию альбумина в моче определяли методом нефелометрии (Dade Behring Diagnostic, Марбург, Германия), а величину экскреции альбумина с мочой — как среднее значение двух экскреций в пробах, взятых во время двух 24-часовых периодов. Объем потребляемых с пищей натрия и белка определяли по данным 24-часовой экскреции натрия и мочевины с мочой соответственно» [229]. (Прогнозирование; Разработка.)

Пояснение

Предикторы, как правило, определяют из числа демографических характеристик пациентов, данных анамнеза, физического обследования, характеристик заболевания, результатов тестирований, предыдущего лечения [1]. Предикторы должны быть описаны максимально подробно, с указанием единиц измерения любой количественной переменной (*continuous predictors*) и всех категорий качественных переменных (*categorical predictors*), включая описание случаев объединения категорий. Это необходимо для того, чтобы читатели и другие исследователи при необходимости могли воспроизвести результаты исследования и, что более важно, проверить или применить предсказательную модель на практике. Если применимо, следует также указать методы формирования выборки исследования, методы лабораторной и визуальной диагностики, включая любые пороговые значения (*cut-offs*), по которым определяли наличие, или (статистический) вес конкретного предиктора, или правила объединения предикторов (например, расчет среднего артериального давления).

Авторы также должны объяснить, каким способом и когда определяли предикторы. Все предикторы должны быть определены до начала или в начале исследования, и их значения должны быть известны в тот момент, когда модель будет использована [1, 230, 231]. Образцы крови или тканей, собранные во время или до начала исследования, могут быть исследованы позже. Здесь главное — когда были получены образцы и использовались предикторы. Предикторы, которые определяли после начала исследования, целесообразно рассматривать как исходы, а не как предикторы, если только не используются методы обработки данных, учитывающие фактор времени [232]. Однако статистические методы обработки данных о предикторах, определяемых во время последующего наблюдения [233, 234], редко применяют в исследованиях предсказательных моделей. Методы определения предикторов (включая аналитические и лабораторные тесты) должны быть описаны достаточно полно и прозрачно с уровнем детализации, который позволит в последующем их воспроизвести, а также оценить обобщаемость предсказательной модели, включающей такие предикторы.

Во многих исследованиях, посвященных разработке предсказательных моделей, собирают данные для большого количества предикторов, которые затем включают в статистический анализ (рис. 2). Однако чем больше предикторов учитывается, тем больше вероятность ошибочного включения слабых и малоинформативных предикторов в окончательную модель, что приводит к чрезмерной аппроксимации (*overfitting*) результатов или чересчур оптимистичным оценкам. Это особенно актуально для небольших наборов данных (см. пункт 8). Более того, модели с меньшим набором предикторов легче применять на практике, чем большие модели. Поэтому до или во время анализа данных часто бывает необходимо сокращать количество потенциальных предикторов [2, 235] (см. пункт 10б). Причины исключения любых предикторов из числа тех, которые учитывали на этапе моделирования, следует ясно и однозначно описать (рис. 2).

Недавно опубликованные систематические обзоры показали часто недостаточное описание всех доступных предикторов, общего количества проанализированных предикторов, способов и времени их отбора [34, 43, 45, 53, 54, 73, 74, 80, 81, 87, 182]. Согласно результатам обзора 29 предсказательных моделей в области репродуктивной медицины, 34% исследований не содержали надлежащего описания предикторов [80].

Пункт 7б. Сообщите о действиях для маскирования (ослепления) при оценке предикторов исхода или любых других предикторов (P; П).

Примеры

«Количественный анализ изображений, полученных при магнитно-резонансном исследовании, выполнен одним исследователем, не осведомленным о клинических данных пациентов и результатах эхокардиографии. (Цель заключалась в измерении дополнительной диагностической ценности (*incremental diagnostic value*) магнитно-резонансной томографии (помимо клинических данных), позволяющей подтвердить или исключить сердечную недостаточность.)» [236]. (Диагностика; Разработка; Дополнительная ценность.)

«Два сертифицированных врача скорой помощи, не информированные о (других) предикторах и исходах пациентов (нефатальные события и/или случаи смерти, вызванные сердечно-сосудистыми заболеваниями; все

случаи смерти в течение 30 сут после появления боли в грудной клетке) классифицировали все электрокардиограммы (один из исследуемых предикторов) в структурированном стандартизированном формате...» [224]. (Прогнозирование; Разработка.)

«Исследователи, не информированные о предикторах и исходах пациентов, проанализировали и классифицировали все электрокардиограммы в структурированном формате в соответствии с действующими стандартизированными правилами отчетности. Исходы оценивали два исследователя, которым не были предоставлены сведения из стандартизированных форм сбора данных. Исследователям были предоставлены результаты всех лабораторных анализов, рентгеновские снимки, данные ЭКГ с нагрузкой, катетеризации сердца, а также информация, полученная при телефонном опросе в течение 30 сут» [237]. (Диагностика; Проверка.)

Пояснение

Оценка предикторов может быть предвзятой, если исследователи осведомлены об исходах пациентов либо других предикторах [1, 225, 238–240]. Сокрытие информации (ослепление, маскирование) в отношении предикторов так же важно, как и при оценке исходов (пункт 6б), особенно при оценке предикторов, основанной на субъективных суждениях (например, при интерпретации данных визуализирующих, электрофизиологических и морфологических исследований). Оценка таких предикторов, как пол, возраст или количественные данные лабораторных анализов, как правило, не зависит от интерпретации исследователя.

Сокрытие (ослепление) информации об исходе

Оценка предикторов всегда должна выполняться вслепую, без доступа к данным об исходах участников исследования. Данные об исходе будут ненамеренно включаться в оценку предикторов или исказить ее, тем самым искусственно усиливая связь между предиктором и исходом [1, 225, 239]. Сокрытие информации (*blinding*) от исследователей, оценивающих предикторы, применяется в продольных исследованиях (*follow-up studies*), в которых исходы планируется измерять после предикторов, что присуще прогностическим исследованиям. Потенциальная систематическая ошибка вследствие оценки предикторов, выполненной при наличии информации об уже наступившем исходе, характерна для исследований «случай – контроль» и одномоментных исследований, где предикторы и исходы оцениваются в одном (близком) интервале времени [225]. Следовательно, такая систематическая ошибка с большей вероятностью будет наблюдаться в диагностических модельных исследованиях. Поэтому следует четко указать, была ли доступна какая-либо информация об исходах при интерпретации результатов оценки предикторов (или результатов исследуемых тестов).

Сокрытие (ослепление) информации о других предикторах

Исследователи, оценивающие предикторы, могут иметь доступ к дополнительной информации (например, к данным анамнеза или медицинского осмотра). В отличие от сокрытия информации об исходе при оценке этих предикторов, сокрытие информации о других предикторах не является чем-то хорошим или плохим. Уместность сокрытия такой информации зависит от исследовательского вопроса и потенциальной значимости конкретных предикторов для клинической практики [209, 225, 226].

Интерпретация одних предикторов на основе ранее полученной информации о других предикторах может быть специально спланирована, если так происходит в повседневной практике. Например, предикторы из числа показателей, полученных при дополнительных исследованиях (методы визуализации, электрофизиологические исследования), как правило, интерпретируются с учетом данных анамнеза и физикального обследования.

Кроме того, если цель исследования заключается в оценке дополнительной ценности конкретного предиктора по отношению к предикторам, которые более известны в клинической практике, ослепление эксперта, оценивающего конкретный предиктор, в отношении других предикторов крайне нежелательно. Однако если цель исследования — количественная оценка того, может ли конкретный предиктор или тест заменить другой предиктор или тест (например, может ли позитронная эмиссионная томография / компьютерная томография заменить традиционное сканирование легких для выявления раковых образований), ослепление исследователей, оценивающих эти два теста, в отношении результатов друг друга является необходимым во избежание предвзятости суждений [225, 239]. Без ослепления обе интерпретации, а значит, и полученные результаты будут более похожими.

Поэтому следует сообщить, какие оценки предикторов, если таковые имели место, не учитывали информацию о других предикторах в связи с целью исследования, а также где и как предикторы в модели будут использоваться на практике.

Многочисленные систематические обзоры показали, что слепая оценка (*blind assessment*) предикторов либо не выполняется, либо о ней не сообщается [3, 58, 67, 69, 95, 241]. Например, из 137 исследований, посвященных разработке предсказательных моделей для целей педиатрии, лишь 47% содержали однозначные сведения о сокрытии данных о предикторах.

Размер выборки

Пункт 8. Объясните, как был определен размер выборки исследования (P; П).

Примеры

«Мы определили размер выборки в соответствии с точностью оценки чувствительности разработанного правила принятия решения. Как и в предыдущих подобных исследованиях, мы предварительно определили 120 событий исхода, чтобы вывести правило с чувствительностью 100% с нижним 95% доверительным интервалом, равным 97,0%. Кроме того, чтобы добиться наибольшей полезности для практикующих врачей отделения неотложной помощи, мы планировали включить по крайней мере 120 событий исхода, произошедших вне отделения (в больнице или после выписки из отделения неотложной помощи). Обзор качественных данных госпиталя в Оттаве показал, что 10% пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с жалобами на боль в грудной клетке, соответствовали критериям исхода в течение 30 сут. По нашим оценкам, половина этих событий произойдет после госпитализации или выписки из отделения. Предварительно определенный размер выборки составил 2400 пациентов [224]». (Диагностика; Разработка.)

«Расчет размера выборки выполняли, исходя из основной (первичной) цели (определить дополнительную ценность предоперационной КТ-ангиографии коронарных сосудов). Из двух наших целей для достижения

именно этой требуется наибольшее количество пациентов для обеспечения стабильности предсказательной модели. <...> На основании данных пилотного исследования VISION и предыдущего неинвазивного исследования сердца, проведенного в аналогичной популяции, подвергнутой хирургическим вмешательствам, мы ожидаем, что частота главных коронарных событий в операционный период составит 6%. В табл. 2 представлены различные размеры выборки, необходимые для проверки четырех переменных в многофакторном анализе, основанном на различной частоте и необходимом количестве событий для каждой переменной, включаемой в модель. Как видно из таблицы, при частоте событий 6% нам потребуется 1000 пациентов для получения достоверных оценок, при частоте 4% — 1500 пациентов. Мы ориентируемся на выборку из 1500 пациентов, хотя это количество может быть изменено в зависимости от частоты событий в выборке из 1000 человек [242]». (Прогнозирование; Разработка.)

«Использовали всю доступную в базе данных информацию, чтобы максимизировать мощность и обобщаемость результатов [243]». (Диагностика; Разработка.)

«Мы не проводили формальных расчетов необходимого размера выборки, поскольку все когортные исследования (по теме исследования. — Прим. ред.) еще не завершены. К тому же не существует общепринятых подходов к определению размера выборки исследований, в которых выполняются разработка и проверка моделей предсказания рисков. Некоторые предложили при разработке модели иметь как минимум 10 событий исхода на одну переменную — кандидат на включение в модель, при проверке модели — 100 событий. Поскольку многие исследования по разработке и проверке предсказательных моделей являются небольшими, потенциальным решением будет крупномасштабное сотрудничество (как в нашем случае) для получения достоверных оценок на основе регрессионных моделей, которые, вероятно, могут быть распространены на другие популяции. Размер выборки и количество событий в нашем исследовании намного превосходят все значения, которые могут быть рассчитаны при использовании существующих подходов к определению размера выборки, и потому мы ожидаем получить оценки высокой степени устойчивости [147]». (Прогнозирование; Проверка.)

«Мы рассчитали размер выборки исследования, необходимый для проверки предсказывающего клинического правила, в соответствии с потребностью включить не менее 100 пациентов с целевым исходом (наличие любой внутрибрюшной травмы), что подтверждается статистическими оценками, описанными ранее для внешней проверки (*external validation*) предсказывающего клинического правила. Исходя из нашей предыдущей работы, мы подсчитали, что частота (*prevalence rate*) внутрибрюшной травмы в исследуемой выборке составит 10%, и, таким образом, общий необходимый размер выборки должен составить 1000 пациентов» [244]. (Диагностика; Проверка.)

Пояснение

Хотя существует консенсус в отношении важности достаточного размера выборки для разработки предсказательной модели, неясно, какое именно количество участников следует считать достаточным. Если говорить о медицинских исследованиях в общем, то чем больше размер выборки, тем точнее будут полученные результаты. В отсутствие систематических ошибок крупномасштабные исследования также дают более надежные

результаты. Важно отметить, что при разработке и проверке предсказательных моделей эффективный размер выборки (*effective sample size*) обусловлен числом событий исхода. При бинарных (0/1) исходах или исходах, требующих учета времени до события (*time-to-event outcome*), частный случай — анализ выживаемости. — Прим. ред.), эффективный размер выборки определяется для исхода с меньшей частотой. Большой размер выборки может быть нецелесообразным, если исход зафиксирован лишь у нескольких пациентов.

Однако зачастую может быть доступен набор данных из крупных когорт с уже измеренными потенциальными предикторами и исходами. В таких случаях разумно использовать весь набор данных независимо от того, соответствует ли он расчетному размеру выборки. Авторы должны сообщить об этом, а не пытаться обосновать размер выборки на основе его произвольных апостериорных расчетов.

Разработка моделей (*development study*)

Как обсуждалось в пункте 10б, эффективность модели, вероятно, переоценивается, если при разработке и оценке предсказательной точности (*predictive accuracy*; здесь и далее — точность классификации предсказываемого события. — Прим. ред.) использован один и тот же набор данных [23]. И эта проблема будет тем больше, чем меньше размер выборки [25, 32, 112]. Хотя оптимизм в отношении эффективности модели можно скорректировать путем внутренней проверки (*internal validation*) и применения методов коррекции (*shrinkage techniques*) (обсуждается в пункте 10б), предпочтительнее изначально иметь выборку большего размера. Эти опасения актуальны, даже если отбор предикторов не производится. Однако они серьезнее, если такой отбор производится из большого числа доступных предикторов (рис. 2), особенно при отсутствии сильных. Для исследований с небольшой выборкой характерен высокий риск выбора ложных предикторов (*overfitting*; пункт 10б) и потери важных предикторов (*underfitting*) [25, 26, 32, 112].

На основе некоторых эмпирических исследований [245, 246] было предложено правило для расчета размера выборки, которое получило достаточно широкое распространение. Правило заключается в том, чтобы иметь по меньшей мере 10 событий изучаемого исхода на каждую переменную модели (*events per variable*; *EPV*), а точнее — на каждый оцениваемый параметр. Некоторые, однако, заявили, что 10 событий — это слишком много [247], другие — что слишком мало [25, 32, 248, 249]. Кроме того, возможно, что количество событий на одну переменную может быть не самым лучшим основанием для расчета размера выборки [250]. В принципе, размер выборки должен быть таким, чтобы можно было с заданной точностью оценить определенные показатели эффективности модели (с-индекс, R^2 , оценка Бриера, чувствительность и специфичность и многие другие) [251–253].

На практике исследователи часто ограничиваются использованием доступного набора данных. Такие параметры, как количество событий на одну переменную, часто несут лишь описательный характер. Более того, контролировать этот показатель можно путем уменьшения количества анализируемых предикторов (вставка В). Предварительное определение размера выборки на основе статистических расчетов с использованием упомянутых выше подходов применимо только для проспективно планируемого исследования, посвященного разработке предсказательной модели.

Авторы должны объяснить, как был определен размер выборки. Если статистически, то об этом следует сообщить со всеми подробностями. Часто размер выборки определяют, исходя из практических соображений, таких как время, доступность существующих данных или стоимость. В таких случаях полезно обсудить адекватность размера выборки по отношению к количеству исследуемых предикторов или основным показателям эффективности модели.

Проверка моделей (validation study)

Проверочные исследования имеют конкретную цель — количественную оценку эффективности существующей модели на основе других данных (вставка В и рис. 1). Определенных требований к размеру выборки для проверочных исследований нет, а эмпирических данных, которыми могли бы руководствоваться исследователи, недостаточно. Поэтому размер выборки часто обусловлен имеющимися данными, хотя в некоторых случаях может быть определен на основании статистических соображений.

Ограниченные эмпирические данные, которые могут помочь исследователям при выборе размера выборки для проверочных исследований, указывают на необходимость включения минимум 100 целевых (предсказываемых) событий и столько же случаев без этих событий [112, 254], предпочтительно более чем по 250 событий [2]. Однако эти предположения основаны на ограниченном количестве моделирований (*simulation studies*), применявших статистические схемы тестирования гипотез (например, достижение значений углового коэффициента (*calibration slope*) < 1 или предварительно заданного снижения *c*-индекса), хотя предпочтительнее сконцентрировать внимание на точности (*precision*) получаемых оценок и правильности классификации (*accuracy*) при использовании новых данных.

Многочисленные систематические обзоры показали, что в исследованиях предсказательных моделей в случае как разработки, так и проверки моделей часто отсутствовало обоснование размера выборки или какое-либо описание проблемы выбора ложных предикторов [34, 54, 255].

Отсутствующие данные (missing data)

Пункт 9. Опишите, как обрабатывали отсутствующие (неполные) данные (например, анализ только полных наблюдений, подстановка значений), детально — применение любого метода подстановки значений (*R*; *П*).

Примеры

«Мы предположили, что отсутствие данных носит случайный характер и зависит от клинических переменных и результатов коронарной ангиографии методом компьютерной томографии. Для подстановки применяли метод множественных импутаций (*multiple imputations*) с помощью связанных уравнений (*chained equations*). Отсутствующие значения предсказывали с помощью других предикторов с учетом данных коронарной ангиографии, выполненной методом компьютерной томографии, а также исхода. Мы создали 20 наборов данных, идентичных по известной информации, но отличающихся по значениям, использованной для подстановки пропущенных сведений, для отражения неопределенности, связанной с процедурой восстановления отсутствующих данных (*imputations*). Всего было добавлено 667 (2%) значений клинических данных. В нашем исследовании только небольшая часть пациентов прошла коронарную ангио-

графию методом катетеризации. Анализ данных, ограниченный пациентами, перенесшими такую ангиографию, мог показать искаженный результат вследствие систематической ошибки верификации/отбора (*verification bias*). Поэтому отсутствующие данные о результатах катетерной коронарной ангиографии восстанавливали, используя данные, полученные при коронарной ангиографии методом компьютерной томографии, в качестве вспомогательной переменной в дополнение к другим предикторам. Результаты этих двух процедур хорошо коррелируют друг с другом, особенно при отрицательных результатах коронарной ангиографии методом компьютерной томографии. Сильная корреляция результатов указанных методов подтверждена на примере 1609 пациентов, прошедших обе процедуры (коэффициент корреляции Пирсона — 0,72). Результаты коронарной ангиографии методом компьютерной томографии не рассматривали в качестве предиктора, поскольку эти данные были использованы для заполнения отсутствующих данных. В случаях, если катетерная коронарная ангиография не была выполнена, в качестве переменной исхода использовали результаты коронарной ангиографии, выполненной методом компьютерной томографии (проведен анализ чувствительности, *sensitivity analysis*). Однако этот подход является более сложным, поскольку требует учета других предикторов, а также неопределенности, связанной со значениями, используемыми для подстановки отсутствующих значений. Мы добавили 3615 (64%) значений исхода для катетерной коронарной ангиографии. Множественные импутации выполнили с использованием Stata/SE 11 (StataCorp)» [256]. (Диагностика, Разработка.)

«При отсутствии сведений об исходе данные о пациенте исключались из анализа. Для решения проблемы отсутствующих данных применяли метод множественных импутаций (*multiple imputation*) с помощью вызываемой посредством SAS программы IVEware (Survey Methodology Program, Survey Research Center, Institute for Social Research, University of Michigan, Анн-Арбор, Мичиган, США). Множественные импутации — проверенный и эффективный способ восстановления отсутствующих данных и минимизации систематической ошибки, которая часто может возникнуть в результате исключения таких пациентов. Кроме того, этот метод эффективен даже при большой доле отсутствующих данных. В модель множественной импутации включали значения четырех исходов, возраст, пол, коды по классификации МКБ-9 E, оценку по шкале комы Глазго в отделении реанимации, оценку по шкале комы Глазго во внебольничных условиях, оценку по шкале тяжести травмы, механизм травмы и вызовов бригады скорой помощи травматологического профиля. Создали 10 наборов данных с замещением отсутствующих значений с последующим объединением значений площади под ROC-кривой по указанным наборам данных стандартным способом. Хотя общепринятого подхода к объединению ROC-кривых для наборов замещенных данных не существует, мы усреднили индивидуальные данные чувствительности и специфичности по 10 наборам, а затем нанесли эти точки на график построения кривых в наших результатах» [257]. (Прогнозирование, Проверка.)

«Мы разделили данные на два набора: для разработки модели (обучающий набор) и ее проверки (тестовый набор). Данные для разработки включали все случаи операций, выполненных за первые 5 лет, для проверки — все остальные сведения. Для обеспечения надежности (*reliability*) данных мы исключили пациентов, по которым

отсутствовала информация по основным предикторам: возраст, пол, последовательность операций, а также количество и локализация имплантированных сердечных клапанов. Кроме того, из набора данных, использованных для разработки модели, исключали сведения о пациентах, по которым отсутствовала информация о трех и более оставшихся предикторах. Также в процесс моделирования не включали предикторы, значения которых наблюдали у менее 50% пациентов. Таким образом, были исключены такие показатели, как конечное диастолическое давление в левом желудочке, давление заклинивания в легочной артерии, градиент давления на аортальном клапане, наличие прогрессирующего эндокардита. Из тестового набора данных исключали пациентов, по которым отсутствовала информация по любому из предикторов, включенных в модель рисков. Чтобы выяснить, привело ли исключение пациентов из-за отсутствия данных к какой-либо систематической ошибке, мы сравнили ключевые предоперационные характеристики пациентов, исключенных из исследования, с теми, кто был в него включен. Отсутствующие значения всех остальных предикторов в обучающих данных были восстановлены с использованием метода множественной импутации. Было создано пять различных наборов восстановленных данных» [258]. (Прогнозирование, Разработка, Проверка.)

Пояснение

Почти все исследования предсказательных моделей сталкиваются с проблемой отсутствующих данных (*missing data*) по показателям исхода или предикторам. Однако далеко не во всех отчетах сообщается об этом, и еще меньше исследователей пытаются решить эту проблему статистическими методами [34, 45, 53, 259]. В таких случаях разумно предположить, что участников с отсутствующими данными исключают из анализа, что приводит к так называемому анализу полных наблюдений (*complete-case analysis*). Включение только участников с полными данными не только неэффективно (это может значительно уменьшить размер выборки), но также может привести к смещению итоговых оценок, когда оставшиеся лица (строки статистических таблиц. — Прим. ред.) со всеми необходимыми данными окажутся

нерепрезентативными для всей исходной выборки исследования (т.е. будет сформирована особая подгруппа) (вставка Г). Для исследований, в которых разрабатывается или проверяется предсказательная модель, эта систематическая ошибка отбора (*selection bias*) приведет к различным (смещенным) оценкам ассоциации предикторов с целевым исходом (при разработке модели) и предсказательной эффективности (при разработке и проверке модели) по сравнению с оценками, которые могли быть получены, если бы был проанализирован весь набор данных. Методы множественной импутации теперь встроены в наиболее часто используемые статистические пакеты (Stata, R, SAS), что позволяет восстанавливать любое отсутствующее наблюдение и выполнять последующий анализ множества наборов восстановленных данных. Мы отсылаем читателя к существующим рекомендациям по объединению целевых оценок (коэффициенты регрессии, показатели предсказательной эффективности) для исследований предсказательных моделей, выполненных с использованием методов множественной импутации (вставка Г).

Авторам исследований предсказательных моделей рекомендуется подробно описывать отсутствующие данные (пункт 13б) и действия в отношении таких данных (пункт 9). Если из анализа исключали лиц с отсутствующими данными, это должно быть ясно отражено в критериях отбора (пункт 5б) с обоснованием причины исключения.

Основные детали, которые следует включить в описание того, как обрабатывались отсутствующие данные согласно стандартным рекомендациям [56, 200, 259], представлены в табл. 4. Если исследование посвящено одновременно и разработке, и проверке предсказательной модели, авторы должны ясно указывать, как отсутствующие данные были обработаны для обоих наборов данных, и описывать любые различия в этих действиях.

Систематические обзоры методологии проведения и отчетности исследований, в которых разрабатывались и оценивались предсказательные модели, неизменно демонстрируют низкое качество описания информации об отсутствующих данных и их обработке [34, 43, 45, 53, 56, 59, 60, 62, 64, 66, 70, 71, 76, 78–84, 88, 93, 122, 176, 260, 261].

Таблица 4. Основная информация об отсутствующих данных, которую необходимо включить в отчеты

Table 4. Key Information to Report About Missing Data

В разделе «Методы»
<ul style="list-style-type: none"> • Ясное и однозначное описание метода, использованного для учета отсутствующих данных показателей предикторов и исхода (например, анализ полных наблюдений, восстановление отсутствующих данных единичным (<i>single imputation</i>) или несколькими значениями (<i>multiple imputation</i>)). • Возможные причины отсутствия данных. • Если проводился анализ восстановленных данных (путем единичных или множественных импутаций): <ul style="list-style-type: none"> – сообщите об использованном программном обеспечении (включая любые специальные процедуры восстановления, например ICE, MICE, PROC MI, Amelia, aregImpute); – перечислите переменные, включенные в процедуру восстановления данных, указав также, учитывались ли исходы при восстановлении значений предикторов и наоборот; – объясните, каким образом при восстановлении данных обрабатывали непрерывные, бинарные и категориальные предикторы; – сообщите, включали ли какие-либо взаимодействия в модель восстановления данных; – укажите количество копий восстановленных данных, если применялся метод восстановления несколькими значениями.
В разделе «Результаты»
<ul style="list-style-type: none"> • Количество лиц с отсутствием хотя бы одного значения (любого из исследуемых показателей. — Прим. ред.), только одного значения, двух значений и т.д. • Количество отсутствующих значений (по предикторам и показателю исхода). • Сравнение характеристик лиц с отсутствующими значениями и тех, кто имел полный набор данных. Это позволит понять, является ли отсутствие данных по конкретным переменным исследования (предикторам или исходам) полностью случайным или связанным с наблюдаемыми характеристиками (вставка Г).

Методы статистического анализа

Пункт 10а. Опишите, как поступали с предикторами в процессе анализа данных (P).

Примеры

«После оценки нелинейности с использованием ограниченных кубических сплайнов (*restricted cubic splines*) было обнаружено, что линейная связь непрерывных предикторов возраста, глюкозы и Hb (гемоглобина) с исходом является хорошим приближением» [262]. (Прогнозирование.)

«С помощью дробных полиномов исследовали наличие нелинейной зависимости исхода (годы до наступления события) от непрерывных предикторов (возраст, ИМТ (индекс массы тела)» [258]. (Прогнозирование.)

«Нелинейная связь между этими предикторными переменными и риском развития рака легких оценивали с помощью ограниченных кубических сплайнов. Сплайны для возраста, количества пачек выкуриваемых сигарет в год, времени отказа от курения и продолжительности курения задавали, размещая точки интерполяции на основе перцентильных распределений этих переменных только в группе курильщиков. Такими точками для возраста были 55, 60, 64 и 72 года; интенсивности курения — 3,25; 23,25 и 63 пачки в год; времени отказа от курения — 0, 15 и 35 лет; продолжительности курения — 8, 28 и 45 лет» [263]. (Прогнозирование.)

Вставка Г. Отсутствующие данные

Отсутствующие значения предикторов либо исходов характерны для всех типов медицинских исследований, в том числе посвященных разработке и проверке диагностических и прогностических моделей. Большинство статистических пакетов для статистической обработки по умолчанию исключают лиц с отсутствующими значениями любых данных, включенных в анализ. Наиболее распространенным подходом к обработке отсутствующих данных является так называемый анализ доступных (*available case*) или полных наблюдений (*complete case*). Однако даже небольшое количество отсутствующих данных по каждой из переменных исследования может привести к исключению большого количества пациентов из многофакторного анализа. Простое исключение записей с отсутствующими данными не обязательно повлияет на достоверность полученных результатов, если удаленные записи представляют собой полностью случайное подмножество исходной выборки исследования [195–200]. Однако если лица с отсутствующими данными нерепрезентативны для исходной выборки исследования, анализ исключительно полных наблюдений будет подвержен систематической ошибке. Степень смещения будет зависеть от различных факторов, включая количество лиц с отсутствующими данными [10, 195–201, 492]. Показано, что использование отдельной категории, указывающей на отсутствующие данные, также приведет к искаженным оценкам, и такой подход является клинически бессмысленным для исследований предсказательных моделей, и его следует избегать [195, 196].

Отсутствие данных описывается как полностью (однозначно) случайное (*missing completely at random; MCAR*), если вероятность отсутствия конкретного наблюдения не зависит от наблюдаемых переменных исследования, предикторов или исхода; как (просто) случайное (*missing at random; MAR*), если отсутствие данных связано с другими

наблюдаемыми переменными; как неслучайное (*missing not at random; MNAR*), если вероятность этого зависит от ненаблюдаемых значений, включая, возможно, и само отсутствующее значение [493, 494]. И хотя можно проверить, является ли отсутствие данных полностью случайным или связанным с наблюдаемыми переменными, доказать, что такие данные относятся к категории MAR и тем более MNAR, невозможно.

Вместо того чтобы просто исключать всех лиц с отсутствующими данными или использовать метод введения индикаторных переменных (*missing indicator method*), более эффективной группой методов для решения проблемы отсутствующих данных, связанных с исследуемыми переменными, что позволяет предполагать наличие механизма MAR, являются так называемые методы импутаций (*imputation techniques*). Они включают подстановку (вместо отсутствующего) среднего арифметического значения или медианы, стратифицированную импутацию или подстановку в подгруппах или использование многофакторной модели. Последний подход может быть реализован путем восстановления отсутствующего значения единичным (*single imputation*) или несколькими значениями (*multiple imputation*) [493–495].

Метод множественных импутаций считается предпочтительным для восстановления отсутствующих данных, позволяя получить более корректные значения стандартных ошибок и величины P; при восстановлении отсутствующих данных единичным значением мы получаем слишком низкие значения этих статистических показателей, что завышает вероятность ложноположительных результатов [103, 195–200, 492, 496]. Множественная импутация предполагает создание нескольких копий набора данных, в которых отсутствующие значения заменяются восстановленными, полученными из их предсказанного распределения по наблюдаемым данным [493, 497]. Стандартный текст о множественной импутации обычно предполагает, что 5 или 10 копий набора данных будет достаточно. Однако совсем недавно было высказано предположение, что количество импутаций должно быть намного большим и соотносимым с долей отсутствующей информации в данных [495]. Наконец, к каждому набору восстановленных данных, которые могут быть объединены (по правилу Rubin [494]), может применяться стандартный статистический анализ. Это позволит получить общую оценку для каждого коэффициента регрессии или показателя эффективности модели (пункт 10г) [2, 498], принимая, таким образом, во внимание неопределенность в восстановленных значениях [196–201, 492, 495, 499, 500].

Пояснение

Многие предикторы представляют собой непрерывные переменные (*continuous variables*). Исследователи должны решить, как поступать с ними в процессе анализа. При разработке клинических предсказательных моделей часто прибегают к их преобразованию в категориальные предикторы (*categorical predictors*). Однако этот подход вызывает серьезные опасения. Во вставке Д объясняется, почему в идеале непрерывные переменные должны анализироваться как есть, и необходимость проверки линейной или нелинейной связи с изучаемым исходом. При отсутствии априорного клинического консенсуса авторам, желающим категоризировать или даже дихотомизировать непрерывные предикторы, рекомен-

дуются использовать метод, не основанный на данных. Определенно следует избегать выбора так называемых оптимальных пороговых значений (*optimal cut points*) путем минимизации значения P [264, 265]. Такие основанные на данных подходы крайне несовершенны, что приводит к оптимистичным или ложным оценкам ассоциации между предикторами и исходами, что способствует переобучению модели и, следовательно, неточной (оптимистичной) оценке ее эффективности. Категориальные предикторы можно также обрабатывать разными способами до начала анализа данных. В частности, немногочисленные данные можно сгруппировать таким образом, чтобы все они относились к одной категории. Например, для редких гистологических типов (опухоли. — Прим. ред.) можно создать отдельную категорию «Другие типы». Любые изменения категорий необходимо объяснить (см. также пункт 10б).

Вставка Д. Непрерывные предикторы*

Многие предикторы регистрируются как непрерывные измерения, но преобразуются для анализа в категориальную форму с использованием одного или нескольких пороговых значений (*cut points*) (пункт 10а) [501]. Это делается для того, чтобы упростить анализ, облегчить клиническим специалистам использование предикторов или предсказательной модели, поскольку ассоциация между предиктором и исходом часто неизвестна, или с целью графического описания (например, с помощью кривых Каплана – Мейера). Хотя для принятия клинических решений категоризация оценок вероятности предсказательных моделей необходима, важно понимать, что для статистического анализа не требуется проводить категоризацию непрерывных переменных, включаемых в модель. Как поясняется ниже, за очевидные на первый взгляд преимущества упрощенного анализа приходится платить высокую цену.

Категоризация

Категоризация (*categorization*) позволяет исследователям избегать слишком оптимистичных предположений о связи между предиктором и исходом. Однако происходит это за счет потери информации. Очевидно, что потеря информации будет наибольшей в случае дихотомизации предиктора (две категории). Хорошо известно, что результаты (например, предсказывающая эффективность модели) могут отличаться, если для дихотомизации предиктора используются различные пороговые значения. Однако если пороговое значение выбирают на основе множественного анализа данных, в частности при наименьшем значении P , тогда и значение P для этого предиктора будет крайне низким, а оценки эффективности модели — чересчур высокими (сверхоптимистичными) [264].

Даже при заранее заданном пороговом значении дихотомизация статистически неэффективна и крайне нежелательна [265, 502–505]. Более того, если пороговые значения необходимы для помощи в классификации людей по отдельным группам риска, это следует делать на основе предсказанных вероятностей или рисков [30, 265].

Разделение непрерывной переменной на три или более категории снижает потери информации, но это редко используется в клинических исследованиях. И даже в этом случае пороговые значения приводят к получению модели со ступенчатыми функциями, что некорректно описывает плавные связи (*smooth relationship*), существующие в действительности [266].

Сохранение непрерывности переменных

Линейная зависимость (*linear functional relationship*) — наиболее популярный подход для сохранения непрерывности предиктора. Часто это является приемлемым допущением, но оно может быть неверным, что приводит к построению некорректной модели, в которую может быть не включен важный предиктор или в которой предполагаемая связь между предикторами и исходами (*predictor-outcome relationship*) значительно отличается от неизвестной истинной связи. Проверку линейности связи можно выполнить, исследуя возможное улучшение характеристик модели при допущении некоторой формы нелинейности связей. В течение долгого времени для моделирования нелинейной зависимости использовали квадратичные или кубические полиномы, но более общее семейство дробных полиномов (*fractional polynomials*) позволяет получить обширный класс простых функций, которые часто обеспечивают лучшие характеристики модели [506]. Определение требований к дробным полиномам и выбор модели можно выполнять одновременно с простым и понятным представлением результатов [266, 297].

Сплайн-функции, в частности ограниченные кубические сплайны (*restricted cubic splines*) — это еще один подход к исследованию зависимости непрерывных предикторов [112]. Ограниченные кубические сплайны рекомендуют вместо стандартных кубических сплайн-функций, поскольку последние часто демонстрируют неудовлетворительные результаты в хвостах распределения значений предиктора [112, 507]. Ограниченные кубические сплайны чрезвычайно гибки, но на сегодняшний день нет общепринятой процедуры одновременного выбора предикторов с определением формы связи. Более того, даже при построении моделей с использованием одномерных сплайнов представление результатов обычно сводится к построению графика зависимости исходов от предикторов, поскольку представление коэффициентов регрессии часто бывает слишком сложным.

Примечание. <*> — текст этой вставки в значительной степени совпадает с текстом вставки 4 в работе [108].

Авторы должны ясно и однозначно сообщить, как анализировали предикторы. В частности, следует обосновать (теоретически или клинически) разделение непрерывных переменных (*continuous predictors*) на категории, указать пороговые значения (*cut points*) и то, как они были выбраны. Для каждого предиктора, использованного в виде непрерывной переменной, авторы должны уточнить, были ли данные сохранены в исходных единицах или преобразованы (например, логарифмическое преобразование). Необходимо сообщить, какой тип связи между предикторами и исходами был смоделирован (линейная или нелинейная) с указанием метода, если связь рассматривалась как нелинейная (например, использованы дробные полиномы (*fractional polynomials*) или ограниченные кубические сплайны (*restricted cubic splines*)). Если связь считали линейной, желательно сообщить, проверялось ли предположение о линейной связи с предсказываемым исходом. Экстремальные значения также могут быть скорректированы к менее экстремальным значениям во избежание нежелательных последствий, связанных с эффектом рычага (*leverage effects*) [2, 266]. Авторы должны сообщить, как поступили с маловероятными наблюдениями (например, вносили изменения или не учитывали при анализе). Хотя информацию об анализе предикторов, как правило, представляют в разделе

«Методы», вместе с определениями категорий (пункт 7а) ее можно включить и в таблицы раздела «Результаты» (пункты 13б и 13в).

Обзоры опубликованных исследований неизменно показывают, что категоризация непрерывных предикторов — довольно распространенное явление. При этом многие авторы выполняют дихотомизацию всех предикторов [34, 41, 43, 45, 53, 54, 62, 63, 267, 268]. Так, обзор 11 исследований, посвященных изучению аневризматического субарахноидального кровоизлияния, показал, что такой предиктор, как возраст, дихотомизировали для всех моделей [81]. Обзор моделей для предсказания исходов рака показал, что авторы 12 из 45 работ (30%) не пояснили принципы кодирования значений всех предикторов в окончательной модели [55]. Другие обзоры также показали отсутствие ясности в вопросах обработки непрерывных предикторов [54, 64].

Пункт 10б. Укажите тип модели, последовательность ее построения (включая выбор предикторов) и методы внутренней проверки (P).

Авторам следует описать все статистические методы, использованные при разработке предсказательной модели. Представленная информация должна быть достаточно подробной, чтобы осведомленный читатель при доступе к исходным данным мог проверить полученные результаты (www.icmje.org). Более того, читатель должен понимать причины, по которым был выбран тот или иной подход к анализу данных.

При разработке предсказательной модели можно следовать множеству возможных стратегий анализа. Выбор делается на каждом этапе анализа [2, 112, 266, 269]. Некоторые решения по стратегии моделирования основываются на данных, а также на медицинском контексте. Например, может потребоваться разработка модели только с несколькими основными предикторами для повышения клинической применимости модели (пункты 3а, 19б и 20) в ущерб ее прогностической эффективности.

Основная проблема многих исследований предсказательных моделей заключается в том, что может быть выполнено множество различных анализов, но сообщается только о наилучшей предсказательной модели (т.е. с наилучшей дискриминацией; *discrimination* — классификация наблюдений в соответствии с предсказываемым исходом. — Прим. ред.) [1]. Такая избирательность, основанная на данных, может привести к выбору переобученной модели с чересчур оптимистичными характеристиками эффективности. Это станет очевидным, если оценить модель на основе нового набора данных, взятых из исходной популяции [270]. Именно поэтому авторам следует представлять исчерпывающие сведения обо всем диапазоне выполненного анализа. При необходимости полное описание статистического анализа можно представить в приложении к статье с указанием использованного компьютерного кода (пункт 21). В идеале этот код должен быть представлен вместе с индивидуальными данными участников, что обеспечит полную воспроизводимость, хотя это может быть неосуществимо, если не будет согласован открытый доступ к данным [271].

В последующих разделах мы рассмотрим специальные аспекты анализа, выполняемого в ходе разработки моделей. Не все из них будут актуальны для некоторых исследований. Более подробное обсуждение методов статистического анализа — как бинарных, так и зависящих от времени исходов (*time-to-event outcomes*) — можно найти в других источниках [2, 12, 112, 266, 272–277].

1. Тип модели Примеры

«Мы использовали модель пропорциональных рисков Кокса в наборе исходных данных для оценки коэффициентов, ассоциированных с каждым потенциальным фактором риска, для впервые зарегистрированного диагноза сердечно-сосудистого заболевания отдельно у мужчин и женщин» [278]. (Прогнозирование.)

«Все клинические и лабораторные предикторы были включены в многофакторную модель логистической регрессии (исход — бактериальная пневмония)» [279]. (Диагностика.)

Пояснение

В исследованиях медицинского предсказания используются различные типы моделей [112]. Большинство моделей получают с использованием многофакторной регрессии (*multivariable regression*). Модель логистической регрессии чаще всего применяется для бинарных конечных точек (*binary endpoints*), таких как наличие или отсутствие заболевания в диагностических моделях или краткосрочные события в прогностических моделях (например, 30-дневная летальность). Полупараметрическая регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса (*semi-parametric Cox proportional hazards regression model*) чаще всего применяется для прогнозирования наступления исходов во времени (как правило, долгосрочных — например, 10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний), хотя для таких целей подходят и полностью параметрические модели (*fully parametric models*) [280, 281].

Авторы должны четко идентифицировать используемую регрессионную модель. Если для прогнозирования долгосрочных исходов используется метод логистической регрессии, такой выбор необходимо обосновать. Разработка (и проверка) моделей, предсказывающих долгосрочные исходы при помощи метода логистической регрессии, требует, чтобы все участники находились под наблюдением в течение всего периода отслеживания исходов.

Доступно множество вариантов регрессионных моделей для бинарных, полиномиальных, упорядоченных, непрерывных и других исходов [2]. Другие типы предсказательных моделей включают деревья регрессии и методы машинного обучения (*machine learning techniques*), такие как нейронные сети (*neural networks*) и метод опорных векторов (*support vector machines*) [275]. При таком альтернативном подходе авторам следует обосновать свой выбор.

2. Выбор предикторов до начала моделирования Примеры

«Мы отбирали факторы риска, исходя из результатов предыдущих метаанализов и обзора, простоты их использования в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, модифицируемости или обратимости этих факторов посредством изменения привычек (например, курение) или терапевтического вмешательства. Однако наш выбор был ограничен факторами, которые уже были использованы в двух исходных когортах, составлявших базу данных EPiSEM» [282]. (Прогнозирование.)

«К потенциальным предикторам (*candidate variables*) из каждого источника данных относили все демографические и связанные с заболеванием факторы, а также способы лечения, которые, как было показано, являются факторами риска смерти после предшествующего эпизода интенсивной терапии. Первоначальный отбор переменных осуществляли после обзора литературы, опираясь на консенсус экспертной группы, включав-

шей реаниматолога, врача общей практики, медсестру, прошедшую подготовку по интенсивной терапии, эпидемиологов и статистика. Перечень переменных был рассмотрен и одобрен 5 реаниматологами и биостатистиком, знакомых с базой данных ANZICS APD [283]. (Прогнозирование.)

«Для включения в наше предсказательное правило (*prediction rule*) из большого набора переменных мы выбрали 12 предикторов в соответствии с их клинической значимостью и результатами описательной статистики (*descriptive statistics*) исходных характеристик когорты пациентов отделения неотложной помощи с симптоматической фибрилляцией предсердий. В частности, учитывали исходные характеристики пациентов, у которых развилось и не развилось нежелательное явление (*adverse event*) в течение 30 сут, и отобрали для включения в модель 12 предикторов из 50 возможных в соответствии с очевидными различиями распределения значений предикторов между двумя группами, их клинической значимостью и чувствительностью (*sensibility*). Для того чтобы ограничить коллинеарность и не нагружать модель (большим количеством переменных. — Прим. ред.), рассчитали корреляцию по Спирмену между следующими клинически чувствительными ассоциациями: 1) гипертензия в анамнезе и прием β -блокаторов и диуретиков; 2) сердечная недостаточность в анамнезе и прием β -блокаторов и диуретиков в домашних условиях, периферический отек при физической нагрузке и одышка в отделении неотложной помощи» [284]. (Прогнозирование.)

Пояснение

Часто исследователям доступно больше предикторов, чем они хотели бы включить в окончательную предсказательную модель. Поэтому требуется некоторая форма выбора предикторов. Для этой цели доступны различные методы, каждый из которых имеет свои сильные и слабые стороны (рис. 2).

Очевидный способ уменьшить количество потенциальных предикторов — изначально определить те, которые можно исключить (пункт 7а). Для этого можно изучить внешние доказательства, например критически рассмотреть подходящую литературу, в идеале — в форме систематического обзора. Для сокращения числа потенциальных предикторов также важны и знания медицинских экспертов.

Предикторы могут исключать, исходя и из других соображений, например, по причине ненадежности (*unreliable*) их измерения [58] или относительно высоких финансовых затрат или бремени, связанных с их измерением. Во втором случае иногда разрабатывают серию сложных моделей с такими предикторами и без них [262]. Кроме того, тесно связанные предикторы иногда могут объединять (например, методом статистического кластерного анализа или анализа главных компонент) в сводном показателе (например, наличие атеросклеротических симптомов [285]) или оценивать ассоциацию между предикторами (например, с использованием коэффициентов корреляции), чтобы предварительно выбрать 1 из 2 предикторов в случае их коллинеарности.

3. Выбор предикторов на этапе моделирования

Пример

«Мы использовали многофакторную логистическую регрессию с обратным пошаговым отбором и удаляли переменные при значении P больше 0,05; переменные (предикторы), которые, по нашему мнению, имеют большую клиническую значимость, были возвра-

щены в модель. Мы также оценили дополнительные факторы риска (предикторы) из клинических руководств на предмет возможных дополнительных эффектов» [286]. (Диагностика.)

Пояснение

Даже если предварительно отобрать некоторые предикторы, как описано выше, все равно может остаться больше предикторов, чем хотелось бы включить в предсказательную модель (рис. 2). Последующий выбор предикторов может быть основан на прогностической значимости каждого из них или просто подогнанной модели с сохранением всех оставшихся предикторов [287].

Выбор предикторов может быть выполнен на основании силы их нескорректированной (одномерной) связи с предсказываемым исходом или путем их предварительной (перед многофакторным моделированием) селекции. Считается, что предикторы с ограниченной предсказательной ценностью по причине незначимой одномерной ассоциации с исходом могут быть исключены из процесса моделирования. Хотя эта стратегия довольно распространена, она не рекомендуется в качестве основы для выбора предикторов, поскольку важные предикторы могут быть отклонены из-за особенностей набора данных или искажений, вносимых другими предикторами [2, 112, 235]. Таким образом, незначимая (нескорректированная) статистическая ассоциация с изучаемым исходом не обязательно означает, что предиктор не важен. Однако если это сделано, следует сообщать о результатах однофакторного анализа, включая описание критериев выбора (например, уровень значимости) и размера выборки (включая количество событий) для каждого предиктора (пункты 13б и 14б, рис. 2).

Распространенной процедурой в многофакторном моделировании является применение метода автоматического выбора переменных. В большинстве современных компьютерных программ доступно несколько вариантов, включая прямой отбор данных (*forward selection*), обратное исключение (*backward elimination*) и их комбинацию. Обратное исключение начинается с полной модели (*full model*), включающей все потенциальные предикторы; переменные последовательно исключаются из модели до тех пор, пока не будет выполнено предварительно заданное правило остановки (такое как значение P или информационный критерий Akaike). Прямой отбор, напротив, начинается с пустой модели (*empty model*), в которую последовательно добавляют предикторы до тех пор, пока не будет выполнено предварительно заданное условие остановки.

При автоматическом выборе предикторов предпочтительнее использовать метод обратного исключения, учитывающий при моделировании все корреляции между предикторами [288]. Использование стратегий автоматического выбора предикторов для моделирования с несколькими переменными может привести к получению переобученных и оптимистичных моделей, особенно при небольшом размере выборки [2, 23–25, 32, 112, 289, 290]. Однако степень переобучения из-за использования стратегий выбора предикторов можно оценить и учесть в так называемых внутренних процедурах проверки (*internal validation procedures*) (вставка В и рис. 1).

Важным вопросом в автоматизированных процедурах выбора предикторов является критерий включения в модель [2]. Часто уровень значимости предиктора (α) устанавливается равным 0,05, как это принято при проверке гипотез. Однако симуляционные исследования показывают, что следует рассматривать более высокое

значение, особенно в небольших наборах данных [25]. В таких случаях использование информационного критерия Akaike для выбора является привлекательным вариантом; критерий описывает согласованность модели данным, штрафую за количество оцениваемых параметров и используя $\alpha = 0,157$ [2, 112, 291, 292].

Систематические обзоры многофакторных предсказательных моделей показали, что стратегия построения предсказательной модели часто остается неясной [34, 43, 54, 81, 182]. Например, из 11 исследований моделей прогнозирования аневризматического субарахноидального кровоизлияния в 36% подход к выбору предикторов был неясен [81].

4. Взаимодействия предикторов

Пример

«В модель были включены клинически значимые взаимодействия. Проверjali значимость всей группы взаимодействий, чтобы избежать увеличения ошибки типа I. Если результаты были незначимыми, всю группу взаимодействий исключали, а модель корректировали. В частности, изучали взаимодействие между применением β -блокаторов и диуретиков в домашних условиях, отеками, обнаруженными при физикальном обследовании, и сердечной недостаточностью в анамнезе» [284] (Прогнозирование).

Пояснение

Большинство предсказательных моделей включают предикторы в качестве основных эффектов, что предполагает, что эффекты всех предикторов являются аддитивными. Обратите внимание, что аддитивность (*additivity*) здесь предполагается в шкале моделирования: в единицах логарифма отношения шансов в случае логистической регрессии и логарифма отношения рисков для модели пропорциональных рисков Кокса (регрессионной модели). Аддитивность подразумевает мультипликативные эффекты в единицах оценки шансов и рисков соответственно [273]. Предположение об аддитивности означает, что предсказываемый эффект каждого предиктора не зависит от значений других предикторов. Это предположение может быть формально проверено путем оценки статистического взаимодействия между предикторами [112]. Немногие описания предсказательных моделей содержат сведения о взаимодействиях, и, похоже, мало кто из исследователей их изучает. Этот подход в целом разумен, поскольку эффекты взаимодействия редко повышают способность модели предсказывать изучаемые события.

Если изучить множество взаимодействий и включить в предсказательную модель только самые сильные, это приведет к переобучению модели и в результате к чрезмерно оптимистичным оценкам ее эффективности [2]. Авторы должны ограничить исследование взаимодействий небольшого количества предикторов с предварительным обоснованием этого списка, а не просто проверять все возможные взаимодействия, особенно при небольшом размере выборки. Альтернативой проверке взаимодействий является разработка разных моделей для разных подгрупп: например, для мужчин и женщин или взрослых и детей [278]. Однако из-за значительного сокращения размера выборки и соответствующей опасности переобучения модели этот подход используется редко, и его следует рассматривать только при большом размере выборки. Модели прогнозирования выживаемости основываются на предположении, что эффекты предикторов постоянны во времени (т.е. риски пропор-

циональны) и они не взаимодействуют. Некоторые исследователи считают, что проверка гипотезы о пропорциональных рисках — это хорошая статистическая практика, тогда как другие предупреждают о рисках переобучения и оптимизма, если модели корректируются с учетом статистически значимых непропорциональных эффектов, аналогично тому, как описано выше для стратегий выбора предикторов [2, 112].

Авторы должны сообщить о процедурах проверки взаимодействий и пропорциональности рисков в моделях прогнозирования выживаемости, если таковая проводилась.

5. Внутренняя проверка

Пример

«Мы оценили внутреннюю достоверность (*internal validity*) с помощью процедуры бутстреппинга для получения реалистичных оценок эффективности обеих предсказательных моделей у будущих пациентов с похожими характеристиками. Воспроизвели весь процесс моделирования, включая выбор переменных... в 200 единицах наблюдения, отобранных с заменой из исходной выборки. Мы оценили эффективность выбранной предсказательной модели и простого правила, разработанных на основе каждой бутстреп-выборки, полученных из исходной выборки. Показатели эффективности в каждой бутстреп-выборке включали среднюю площадь под ROC-кривой, чувствительность и специфичность при оценке обоих исходов, а также уменьшение числа КТ-исследований при 100% чувствительности к нейрохирургическим вмешательствам» [286]. (Диагностика.)

Вставка Е. Внутренняя проверка

При разработке предсказательной модели можно получить чересчур оптимистичные оценки ее эффективности. Этому могут способствовать следующие факторы: включение большого количества потенциальных предикторов по отношению к количеству событий исхода (при небольших размерах выборки), применение стратегий выбора предикторов (также при небольших размерах выборки) и категоризация непрерывных переменных [2, 12, 23–25, 32, 112, 290]. Задача исследователей — получить более достоверные оценки эффективности модели на основе данных, используемых для ее разработки (*development data set*). Это можно сделать с помощью так называемой внутренней проверки (*internal validity*), предпочтительно с использованием методов повторного отбора данных, таких как бутстреппинг (*bootstrapping*), или перекрестной проверки (*cross-validation*).

Предполагаемая эффективность

Предполагаемая эффективность (*apparent performance*) предсказательной модели оценивается непосредственно на основе набора данных, используемого для ее разработки. Для небольших наборов данных это приводит к оптимистичным (смещенным, но стабильным) оценкам эффективности модели; однако при больших размерах выборки оптимистичность оценок снижается [32].

Проверка путем разделения выборки (разделение данных)

Классический вариант внутренней проверки — разделение набора данных, предназначенного для разработки модели (*development data set*), на две группы: один — для создания, другой — для проверки модели (см. рис. 1 и вставка В). Обычно эти группы данных

создают путем случайного разделения исходных данных (например, в соотношении 50 : 50 или 70 : 30). И хотя этот подход широко используется в исследованиях предсказательных моделей, у него есть ряд недостатков: 1) низкая эффективность (не используются все доступные для разработки данные); 2) оба набора данных будут очень похожи, потому что отличия между ними случайны (а значит, проверка модели, вероятно, покажет такой же результат, как и при использовании для разработки модели всего объема данных); 3) разделение данных в разных соотношениях приведет к разным результатам, особенно в небольших наборах данных [23, 25, 32, 295, 508]. Кроме того, неясно, сколько данных необходимо использовать для разработки модели и сколько отложить для ее оценки (см. пункт 8). Применение этого подхода будет целесообразным при больших размерах выборки, и тогда полученная оценка эффективности модели обеспечит разумную оценку ее реальной эффективности [2, 32]. Если размер выборки достаточно велик, лучшей альтернативой будет разделение набора данных по фактору времени (временная проверка, *temporal validation*) или местоположения (географическая проверка, *geographic validation*) [19, 20, 26].

Перекрестная проверка

Перекрестная проверка (*cross-validation*) — расширение метода разделения выборки; применяется с целью снижения систематической ошибки и изменчивости оценок эффективности модели [32]. Например, 10-кратная перекрестная проверка предполагает случайное разделение данных на 10 групп одинакового размера. При этом модель разрабатывают на основе данных 9 групп, а эффективность оценивают по данным оставшейся группы. Эту процедуру повторяют 10 раз. Таким образом, данные каждой из 10 групп будут использованы для тестирования модели. Затем эффективность модели принимается как среднее значение 10 итераций.

Проверка методом бутстрепа

Метод бутстрепа не только позволяет использовать для проверки предсказательной модели все данные, но и обеспечивает механизм учета переобучения модели или неопределенности, которые могут возникнуть в ходе всего процесса разработки, тем самым позволяя количественно оценить вероятность завышенных оценок эффективности окончательной предсказательной модели. Кроме того, этот метод позволяет получить оценку так называемого коэффициента сжатия (*shrinkage factor*), который может быть использован для корректировки коэффициентов регрессии и полученной оценки эффективности модели так, чтобы в последующих исследованиях по проверке модели и ее практическом применении можно было повысить ее эффективность. Проверка методом бутстрепа включает [2, 12]:

- 1) разработку предсказательной модели с использованием данных всей исходной выборки (размером n) и определение предполагаемой эффективности (*apparent performance*);
- 2) создание бутструп-выборки путем отбора n лиц с заменой из исходной выборки;
- 3) разработку модели на основе данных бутструп-выборки (с применением тех же методов моделирования и отбора предикторов, что и на этапе 1):
 - а) определение предполагаемой эффективности модели (например, s -индекс), полученной на основе данных бутструп-выборки (бутструп-эффективность, *bootstrap performance*);

б) определение эффективности бутструп-модели в исходной выборке (тестовая эффективность, *test performance*);

4) вычисление вероятности завышенной (оптимистичной) оценки как разницы между бутструп- и тестовой эффективностью;

5) повторение шагов 2–4 не менее 100 раз;

6) усреднение оценки завышенных результатов, полученных на шаге 5, с вычитанием значения предполагаемой эффективности, полученной на шаге 1, чтобы получить оценку эффективности с поправкой на оптимизм (*optimism-corrected estimate of performance*).

Имеются доказательства того, что в многомерных исследованиях (например, омикс или полногеномные исследования ассоциаций) перекрестная проверка (*cross-validation*) или бутстреппинг (*bootstrapping*) часто применяют некорректно из-за того, что авторы не повторяют все необходимые для моделирования шаги в каждой перекрестной или бутструп-выборке [299, 509, 510]. Это может привести к чрезмерно оптимистичной оценке эффективности модели [299, 511]. В совокупности этому могут способствовать и другие систематические ошибки [512].

Пояснение

Предиктивная эффективность модели на тех же данных, которые использовали для получения результатов предсказания, называется *предполагаемой эффективностью* (*apparent performance*) [12, 293, 294]. Это важно учитывать, так как многие предсказательные модели переобучены (*overfitted*), а их предполагаемая эффективность завышена (оптимистична), как правило, из-за применения стратегий выбора предикторов в небольших наборах данных [23–25, 32, 290, 295]. Более качественная начальная оценка эффективности предсказательной модели может быть достигнута путем использования методов повторной выборки (*resampling*), таких как перекрестная проверка или бутстреппинг, называемых внутренней проверкой (*internal validation*) (рис. 1 и вставка Е) [12]. Мы рекомендуем, чтобы все исследования по разработке моделей включали какой-либо вариант внутренней проверки, особенно если не выполняется дополнительная внешняя проверка (*external validation*).

Выбор предикторов, основанный на предсказательной силе или значениях R в одно- и многофакторном анализе, часто приводит к значительной неопределенности в структуре модели [292, 296]. Преимущество метода бутстреппинга (в сравнении с перекрестной проверкой) в качестве метода внутренней проверки заключается в том, что влияние стратегий выбора предикторов на построение модели и, соответственно, степень переобучения и оптимизма модели можно оценить количественно путем повторения процесса выбора в каждой бутструп-выборке [292, 296–298]. Кроме того, бутстреппинг обеспечивает оценку так называемого коэффициента поправки или коррекции, с помощью которого модель (т.е. коэффициенты регрессии) и показатели ее эффективности (пункт 16) могут быть уменьшены, и, таким образом, скорректировано переобучение (вставка Е). Крайне важно, чтобы все аспекты подбора модели были учтены в каждой случайной или бутструп-выборке, включая выбор предикторов, решения о преобразовании данных и проверку взаимодействия с другими переменными или со временем. Пропуск этих шагов является обычным в клинических исследованиях, что может привести к сме-

ценным оценкам согласованности даже в проверочной выборке (*validation sample*) [299, 300]. Не рекомендуется повторно выбирать одни и те же предикторы в каждой бустреп-выборке, если только модель не была построена с использованием всех предикторов (так называемая полная модель, *full model*). Авторы должны подробно описать все процедуры, выполняемые при внутренней проверке модели.

Переобучение (*overfitting*), завышенные оценки (*optimism*), ошибки калибровки модели (*miscalibration*) можно также решить путем применения процедур сжатия (*shrinkage*) или штрафа [287, 290, 294, 301]. В случае разработки модели событий или модели с большим количеством предикторов при небольшом размере выборки особенно популярен метод лассо (*lasso method*) и его варианты [24, 302, 303]. Однако его полезность при меньшем количестве предикторов менее очевидна [291]. Если такая процедура была проведена, следует подробно описать использованный метод (например, метод лассо, гребневая регрессия (*ridge regression*), эвристическое сжатие (*heuristic shrinkage*)).

Обзор исследований предсказательных моделей показал, что только в 5 из 14 работ, опубликованных в медицинских журналах общего профиля, сообщалось о внутренней проверке [34]; аналогичные результаты показаны и в других обзорах [43, 53, 55, 64, 66, 71, 75, 76, 88, 93–95, 304, 305].

Пункт 10в. Для проверочных исследований опишите, как рассчитывали вероятности предсказываемого исхода (П).

Примеры

«Эффективность вычисления риска рака предстательной железы определяли путем получения предсказываемой вероятности любого случая рака простаты, а также агрессивного рака простаты для каждого пациента с помощью PRC (калькулятора риска Prostate Cancer Prevention Trial. — Прим. авт.) (<http://deb.uthscsa.edu/URORiskCalc/Pages/uroriskcalc.jsp>) и SRC (Sunnybrook nomogram-based prostate cancer risk calculator. — Прим. авт.) (www.prostaterisk.ca)» [306]. (Диагностика.)

«Индекс HSI (Hepatic Steatosis Index. — Прим. авт.) для определения вероятности развития стеатоза печени рассчитывали по формуле Lee и соавт. [ссылка]:

$$HSI = \frac{e^{0,315 \times \text{ИМТ} + 2,421 \times \text{АЛТ/АСТ} + 0,630 \times \text{СД}} - 9,960}{1 + e^{0,315 \times \text{ИМТ} + 2,421 \times \text{АЛТ/АСТ} + 0,630 \times \text{СД}} - 9,960},$$

где при наличии сахарного диабета (СД) указывали 1, при отсутствии — 0; АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза» [307]. (Диагностика.)

«Открытый код для расчета риска развития колоректального рака с помощью Qcancer доступен по адресу www.qcancer.org/colorectal/ (распространяется по лицензии GNU Lesser General Public Licence, версия 3)» [308]. (Прогнозирование.)

Пояснение

Эффективность существующей предсказательной модели для нового набора данных (вставка В и рис. 1) предпочтительно оценивать, основываясь на предсказании, выполненном с помощью оригинальной модели (как опубликовано), путем сравнения этих предсказаний с актуальными исходами в наборе проверочных данных (и, таким образом, проводить калибровку и проверку способности модели различать исходы) [309] (пункт 10г).

Поэтому важно, чтобы авторы, оценившие эффективность существующей предсказательной модели, ясно и однозначно указали, как они получили соответствующие предсказания. Такое описание может включать представление полной модели (все коэффициенты регрессии (*regression coefficients*), включая свободный коэффициент (*intercept*) или исходные риски (*baseline hazard*) в определенный момент времени), ссылки на веб-калькулятор или компьютерный код для реализации модели предсказания (пункт 14).

В некоторых исследованиях по разработке моделей бывает представлено несколько моделей или вариантов одной модели (например, как полная регрессионная модель, так и упрощенная шкала). При необходимости авторы должны уточнить, какую именно из этих предсказательных моделей они оценивали.

Предсказательные модели часто представляют графически в виде номограмм (пункт 15б) [310, 311], которые позволяют выполнять расчеты для отдельных лиц без калькулятора или компьютера. Но в проверочных исследованиях с большим числом участников они неприменимы. Авторы должны ясно и однозначно объяснить, как были получены предсказания — вручную с использованием фактической номограммы или с применением лежащей в ее основе регрессионной модели.

Без доступа к опубликованной предсказательной модели последующая проверка, повторная калибровка и обновление невозможны. Например, модель FRAX для прогнозирования 10-летнего риска остеопороза или перелома бедра [312], которая в настоящее время включена в многочисленные клинические руководства по всему миру [35, 37, 313], не была опубликована, что делает независимую оценку модели невозможной [314–316].

Существует ряд ошибочных представлений о том, как проверить существующую модель. Одно из них заключается в желании повторить весь процесс моделирования на основе новых данных, включая выбор предиктора и оценку коэффициентов регрессии (и эффективности модели), а затем сравнить полученные результаты с оригинальными. Другое заблуждение — переделать ранее разработанную и опубликованную модель в окончательную модель с использованием проверочных данных. В обоих случаях результатом будет фактически другая, новая модель, а не проверка существующей [19, 20, 26, 28, 47, 309].

Авторы часто проверяют разработанную ими предсказательную модель на другом наборе данных (например, набранных позже или в другом медицинском учреждении). Если оценки эффективности модели, полученные на основе данных для разработки и проверки модели, признаются одинаковыми, нередко случаи последующего объединения обоих наборов данных и разработки на их основе новой предсказательной модели [317]. Хотя само по себе это неплохо, но такое исследование не является проверочным, а скорее представляет собой проверку и разработку модели или ее повторную разработку. Полученную таким образом модель необходимо в дальнейшем снова проверять.

Пункт 10г. Укажите все показатели, с помощью которых оценивали эффективность модели и, если применимо, сравнивали несколько моделей (Р; П).

Существует множество показателей для определения и количественной оценки предсказательной эффективности соответствующих моделей [26, 252, 253, 269] (вставки Ж и З). Здесь мы выскажемся в защиту наи-

более широко используемых показателей, о которых мы рекомендуем сообщать исследователям. Это традиционные (статистические) показатели, а также показатели, предложенные сравнительно недавно, которые в той или иной степени учитывают клинические последствия предсказаний и показатели для оценки дополнительной предсказательной ценности (*incremental predictive value*) конкретного предиктора, помимо существующих или установленных предикторов, или при сравнении различных моделей.

1. Традиционные показатели

Примеры

«Мы оценили предсказательную эффективность шкалы риска QRISK2-2011 в когорте THIN (The Health Improvement Network. — Прим. ред.) путем калибровки и дискриминации. Калибровка позволяет оценить согласованность предсказываемого и наблюдаемого 10-летнего сердечно-сосудистого риска. Согласованность была определена путем вычисления отношения прогнозируемого сердечно-сосудистого риска к наблюдаемому отдельно для мужчин и женщин для каждого дециля (10-й доли) предсказанного риска, обеспечив 10 групп одинакового размера и каждого пятилетнего возрастного диапазона. Калибровку предсказаний оценки риска выполняли путем построения графика наблюдаемых долей против предсказываемых вероятностей с вычислением углового коэффициента (*calibration slope*).

«Дискриминация — это способность оценки риска различать пациентов, у которых наступило и не наступило предсказываемое событие на протяжении периода исследования. Этот показатель определяется количественно путем вычисления площади под ROC-кривой, где значение 0,5 указывает на случайную, а 1 — идеальную дискриминацию. Также рассчитали коэффициенты D и R^2 — показатели дискриминации и объясненной дисперсии соответственно, адаптированные к цензурированным данным о выживаемости. Более высокие значения коэффициента D указывают на более точную дискриминацию, где увеличение значений коэффициента на 0,1, по сравнению с другими оценками риска, является хорошим признаком повышения прогностической точности [117]. (Прогнозирование, Проверка.)

«Во-первых, используя ROC-анализ, мы сравнили возможности клинического правила принятия решения (*clinical decision rule*) и суждения врача общей практики в различении пациентов с заболеванием и без него. Площадь под ROC-кривой (AUC — *area under the ROC curve*) со значением 0,5 указывает на отсутствие дискриминации, со значением 1,0 — на идеальную дискриминацию. Затем мы построили калибровочный график, чтобы отдельно изучить соответствие между предсказанными вероятностями правила принятия решения и наблюдаемым исходом острого коронарного синдрома, и аналогичный калибровочный график для предсказанных вероятностей врача общей практики. Предсказания, идеально согласующиеся с наблюдаемым исходом, должны лежать на калибровочной линии под углом 45° » [318]. (Диагностика, Разработка.)

Точность проверенной на исходных данных и скорректированной модели проверяли на новом наборе проверочных данных. Формулу регрессии из разработанной модели мы применяли ко всем наблюдениям (работники пекарни) из этого набора данных. С целью калибровки оценивали согласованность между предсказываемыми вероятностями и наблюдаемой частотой путем построения графика зависимости вероятностей (ось x) от наблюдаемой частоты исхода (ось y).

Ассоциация между предсказанными вероятностями и наблюдаемыми частотами может быть описана линией, задаваемой свободным (*intercept*) и угловым коэффициентами (*slope*). Идеальная калибровка считается достигнутой при значении свободного коэффициента, равном 0, и углового коэффициента, равном 1. Качество дискриминации оценивали по величине площади под ROC-кривой» [319]. (Диагностика, Разработка.)

Пояснение

Два ключевых аспекта характеризуют эффективность предсказательной модели: калибровка (*calibration*) и дискриминация (*discrimination*). Их следует описывать во всех статьях о предсказательных моделях (вставки Ж и З).

Калибровка отражает согласованность между предсказываемыми вероятностями и наблюдаемыми исходами. Калибровку предпочтительно представлять в графическом виде, где наблюдаемые риски откладывают по оси y , прогнозируемые риски — по оси x , но также эту информацию можно представить в виде таблицы.

Дискриминация — способность предсказательной модели различать пациентов с целевым исходом или без него. Наиболее общий и часто используемый показатель дискриминации (в логистических моделях и моделях выживаемости) — это индекс согласованности (c -индекс), который равен площади под ROC-кривой для логистических предсказательных моделей. Существует несколько различных вариантов c -индекса [320], поэтому авторы должны указать, какой именно вариант они рассчитывали. В дополнение к показателям дискриминации и калибровки могут быть представлены и другие показатели *общей эффективности (overall performance)* модели. К ним относятся показатели объясненной дисперсии (*explained variation, R^2*) [321–329] и оценки Бриера (*Brier score*) [330–332]. Предложено множество различных подходов к вычислению величины R^2 , поэтому авторам следует четко указать, какой из них они использовали в своей работе. Для моделей выживания (например, разработанных методом регрессии Кокса) недавно был предложен коэффициент D в качестве показателя прогностической дифференциации [333].

Вставка Ж. Показатели эффективности

После того как мы разработаем предсказательную модель, мы должны оценить ее эффективность. Наиболее важными аспектами эффективности модели являются дискриминация и калибровка (пункт 10г и вставка З). В исследованиях по разработке моделей (*model development studies*) нас в первую очередь интересует дискриминация, поскольку модель будет хорошо откалибрована (в среднем) по определению. В проверочных исследованиях (*validation studies*) оценка как дискриминации, так и калибровки имеет фундаментальное значение [252, 513].

Калибровка (*calibration*) отражает согласованность между предсказаниями исхода, полученными моделью, и наблюдаемыми исходами. Неформально модель считается хорошо откалиброванной, если каждая группа, например, из 100 человек со средним предсказанным риском $x\%$ имеет (диагностическая модель) или развивает (прогностическая модель) предсказываемый исход с частотой, близкой к x .

Калибровку предпочтительно отображать в графическом виде, откладывая предсказываемые вероятности исхода на оси x , а наблюдаемую частоту исхода — на оси y . Этот график обычно строится с помощью десятичных долей предсказываемого риска и, что предпочтительно, дополняется сглаженной (*lowess*) линией по всему диапазону предсказываемых вероятностей, что возможно для предсказательных моделей, разработанных как методом логистической регрессии [112, 514], так и с помощью моделирования выживаемости [515] (см. пункт 16). Такой график отображает направление и величину ошибок калибровки модели (*miscalibration*) по всему диапазону вероятностей, которые можно комбинировать с оценками калибровочных углового (*slope*) и свободного (*intercept*) коэффициентов [515]. Для хорошо откалиброванной модели наиболее точные предсказания (при сглаживании или использовании подгрупп) будут находиться на линии калибровочного графика, идущей под углом около 45° . Идеальная калибровка показывает угловой коэффициент, равный 1, и свободный коэффициент, равный 0, но с некоторыми оговорками [516].

Калибровочные графики, как правило, показывают хорошую калибровку в наборе данных, на основе которых модель была разработана, и даже идеальную, когда используется метод сглаживания. Дополнительно можно провести тест на соответствие калибровочных свободного и углового коэффициентов 0 и 1 соответственно [517, 518]. Сравнение вероятностей предсказываемых и наблюдаемых исходов можно представить также в таблице (обычно для десятых долей предсказываемого риска).

Наконец, для статистической проверки согласованности между предсказанными и наблюдаемыми вероятностями широко применяют тест Хосмера – Лемешова (*Hosmer-Lemeshow test*) или аналогичные для моделей выживаемости, включая тест Нама – Д’Агостино [519] или Гроннесби – Боргана (*Grønnesby-Borgan test*) [520]. Такие тесты обладают ограниченной статистической мощностью для оценки плохой калибровки и чувствительны к группировке данных и размеру выборки [521–523], часто они незначимы для малых N и почти всегда значимы для больших N . Кроме того, они не отражают направление и величину ошибок калибровки, поэтому предпочтение отдается калибровочным графикам.

Также калибровку (графически) можно проводить в подгруппах, сформированных по признакам ключевых предикторов, в частности по возрасту или полу [117, 524]. Недавно были предложены методы оценки калибровки полиномиальных предсказательных моделей [525].

Дискриминация (*discrimination*) означает способность предсказательной модели различать тех, у кого наступает или не наступает событие исхода. Дискриминация считается идеальной в том случае, если предсказываемые риски у всех лиц, у которых событие исхода имелось (диагностика) или развилось (прогнозирование), будут выше, чем у всех лиц, у которых такого события не было. Дискриминацию обычно оценивают по так называемому индексу согласованности (*c-index*). Этот индекс отражает вероятность того, что для любой случайной выбранной пары индивидуумов (с целевым состоянием и без него) модель присваивает более высокую вероятность индивидууму с целевым состоянием [526]. C -индекс идентичен площади под ROC-кривой для моделей с бинарными конечными точками (*endpoints*) и может быть обобщен для моделей выживаемости

(время до события, *time-to-event*) с учетом цензурирования. Для последних был предложен ряд различных c -индексов [527], поэтому авторы должны четко указать, какой показатель используется, и привести соответствующую ссылку. Кроме того, недавно предложены расширения c -индекса для моделей с более чем двумя категориями исходов [528], конкурирующими рисками [529] и кластеризацией [170, 171].

Показатели общей эффективности (*overall performance measures*), такие как объясненная дисперсия (*explained variation, R^2*) [321, 324–329] и оценка Бриера (*Brier score*) [330, 331], иногда указывают в дополнение к традиционным показателям дискриминации и калибровки, хотя их интерпретация менее очевидна. Предложено много различных подходов к вычислению величины R^2 , поэтому важно, чтобы авторы четко определяли версию, которую они вычисляли и о которой сообщают в своей работе.

Классификационные показатели (*classification measures*), такие как предсказательная ценность (*predictive values*), чувствительность (*sensitivity*) и специфичность (*specificity*), являются показателями эффективности после введения одного или более пороговых значений вероятности. С их помощью можно оценить точность (*accuracy*) или показатели классификации, часто сообщаемые в отдельных исследованиях диагностических тестов или прогностических факторов. Однако такая дихотомизация и связанные с ней показатели классификации приводят к потере информации. Более того, введение такого порога подразумевает, что он актуален в клинической практике, что бывает не так часто.

Анализ кривой принятия решений (*decision curve analysis*) [360, 363–366] дает представление о клинических последствиях путем определения зависимости между выбранным предсказываемым порогом вероятности и относительным значением ложноположительных и ложноотрицательных результатов для получения оценки пользы (*net benefit*) от применения модели при таком пороговом значении.

Индекс реклассификации (*net reclassification improvement, NRI*) обычно используется для количественной оценки пользы добавления нового предиктора к существующей модели или для сравнения двух вложенных (*nonnested*) моделей [339, 347, 348, 420, 530]. NRI — это сумма долей правильно реклассифицированных наблюдений с наступившим и ненаступившим исходом. Верхняя граница NRI — это непрерывный NRI (т.е. без категорий), который учитывает любое изменение (увеличение или уменьшение) предсказываемого риска для каждого индивидуума [347, 530].

Интегрированный индекс дискриминации (*integrated discrimination improvement, IDI*) — это разница в предсказываемых вероятностях между теми, у кого имеется/отсутствует (диагностика) или произошло / не произошло развитие (прогнозирование) предсказываемого события [339]. По этой разнице оценивается изменение (повышение или снижение) разницы вероятности исхода между двумя моделями (вложенными или не вложенными) по всем возможным порогам вероятности. Индекс можно интерпретировать как эквивалент разницы средней предсказываемой вероятности у лиц без исхода и с ним.

Вставка 3. Оценка эффективности регрессионной модели Кокса

Оценить эффективность большинства регрессионных предсказательных моделей несложно. Общепринятый подход для моделей логистической регрессии — построение графика наблюдаемой вероятности исхода против предсказываемой вероятности для нескольких групп (обычно 10), определяемых предсказываемым риском (см. вставку Ж и пункты 10г и 15а). На таком калибровочном графике способность модели различать наблюдения (*discrimination*) определяется разбросом предсказанных вероятностей по группам риска [417]; также могут быть получены и формальные показатели дискриминации (пункт 10г).

Похожий подход может применяться к полностью параметрическим моделям (*fully parametric models*) для данных типа «время до события» (*time-to-event*), но эти модели используются редко. Для таких данных предпочтительно использовать регрессию Кокса (*Cox regression*), но калибровку модели Кокса провести сложнее, поскольку модель Кокса не полностью определена. Модель позволяет оценить относительные различия риска между пациентами с разными характеристиками, но она не оценивает исходную (без предикторов. — Прим. ред.) функцию выживания (*baseline survival function*), а значит, не оценивает и абсолютные риски (вероятности событий) [309]. Исключением является случай, когда целью предсказательной модели, основанной на регрессии Кокса, являются исходы в фиксированный момент времени (например, риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в течение 10 лет). В этом случае требуется только исходная вероятность выживания в интересующий момент времени, а дискриминацию и калибровку можно провести с помощью методов, описанных во вставке Ж.

Построение модели Кокса

Модель Кокса строится на основе набора предикторов, выраженных соответствующими коэффициентами регрессии (логарифмированные значения отношения рисков, *log hazard ratios*) [411, 531]. Прогностический индекс (*prognostic index*) — это взвешенная сумма переменных в модели, где веса являются коэффициентами регрессии (см. пример в пункте 15б). Прогностический индекс для индивидуума представляет собой логарифм относительного риска по сравнению с гипотетическим индивидуумом, чей индекс равен нулю [309].

Когда новая модель получена с использованием регрессии Кокса, прогностический индекс может быть использован для изучения предсказываемой выживаемости для нескольких групп риска. Например, пациенты могут быть разделены на 4 равные группы, исходя из значений индекса. В этом случае дискриминацию можно оценить как визуально по разбросу кривых Каплана–Мейера для этих групп риска, так и путем получения численных показателей эффективности модели (см. пункт 10г). Калибровка может быть изучена путем наложения кривых выживаемости, полученных непосредственно из модели Кокса [309, 373].

Проверка модели Кокса

На практике исходную функцию выживаемости для модели Кокса никогда не публикуют. В результате внешняя проверка модели Кокса разными исследователями затруднена, поскольку невозможно оценить абсолютные риски, особенно нелегко выполнить калибровку. Royston и Altman [309] предложили различные варианты анализа

в зависимости от объема информации, полученного из исследования, в котором была получена соответствующая модель (*derivation study*).

Способность модели различать наблюдения с разным исходом (*discrimination*) можно определить при условии, что проверяемая модель (*derivation model*) представлена как минимум набором предикторов с определенными коэффициентами регрессии и точно известно кодирование каждого предиктора. Затем для каждого участника в проверочном наборе данных (*validation data set*) может быть вычислено значение прогностического индекса, а в последующем выполнен регрессионный анализ с использованием значений индекса в качестве единственной переменной (*covariate*). При похожем наборе наблюдений дискриминация в наборе проверочных данных примерно такая же, как и в исходных данных (*derivation data*), а коэффициент регрессии для прогностического индекса будет равен приблизительно единице. Если угловой коэффициент (*slope*) в проверочном наборе 1 — лучше.

Если для нескольких групп риска в исходном исследовании (*derivation study*) представлены графики Каплана – Мейера, то сравнение соответствующих графиков для исходного и проверочного наборов данных дает лишь грубое представление о калибровке модели. О хорошей калибровке можно говорить (на основе суждения, а не формального сравнения), если хорошо согласуются два набора кривых выживаемости. Однако такая оценка калибровки не является примером строгого сравнения между наблюдаемыми и предсказываемыми значениями, поскольку модель Кокса не используется напрямую для предсказания вероятностей выживания. Без исходной функции выживания невозможно судить о том, насколько хорошие результаты покажет калибровка в независимой выборке [309].

Для сравнения эффективности разных моделей на одном и том же наборе данных можно использовать формальные статистические тесты, такие как тест DeLong [334]. Однако этот тест неприменим, если сравниваемые модели являются вложенными (*nested*) (т.е. если одна модель содержит все предикторы другой и как минимум один дополнительный предиктор) и получены на основе одного и того же набора данных, например, если модель с клиническими предикторами и новым молекулярным маркером сравнивают с моделью, в которой присутствуют только клинические предикторы [335].

И наконец, любую вновь разработанную модель рекомендуется широко сравнивать с существующими опубликованными моделями, в идеале по количественным показателям [47, 48]. В отсутствие какого-либо прямого сравнения между двумя или более моделями на одном и том же наборе данных сложно выбрать из всех доступных предсказательных моделей потенциально более полезную. Многочисленные систематические обзоры показали, что в немногих исследованиях по разработке или проверке предсказательных моделей для одного и того же исхода сравнивают их эффективность с другими существующими моделями [82].

Калибровка (*calibration*) — ключевая характеристика, и ее проведение широко рекомендуется. Однако многие систематические обзоры многофакторных предсказательных моделей показали, что о калибровке редко сообщают [34, 41, 43, 55, 62, 63, 66, 73–82, 84, 86, 88, 90–92, 94, 122, 176, 180, 267, 336]. Например, калибровку проводили только в 10 из 39 (26%) иссле-

дований моделей предсказания диабета 2-го типа [45]. Дискриминация (*discrimination*) — наиболее часто измеряемый показатель эффективности, но о ней тем не менее также не всегда сообщают [74, 78, 81, 88, 122, 336, 337] (например, лишь в 44% случаях описания моделей аневризматического субарахноидального кровоизлияния [81]). Очень немногие исследования включают сравнение эффективности модели с другими существующими предсказательными моделями с использованием одного набора данных [81, 82, 122].

2. Количественная оценка ценности дополнительного предиктора

Пример

«Оценили дополнительную прогностическую ценность (*incremental prognostic value*) биомаркеров при добавлении к шкале GRACE с помощью теста отношения правдоподобия (*likelihood ratio test*). Для оценки величины приращения эффективности модели при добавлении отдельных биомаркеров к шкале GRACE использовали три дополнительных показателя дискриминации: изменение площади под ROC-кривой (ΔAUC), интегрированный индекс дискриминации (*integrated discrimination improvement*, IDI) и индекс реклассификации (*net reclassification improvement*, NRI) в непрерывной и категориальной шкале измерения. Для определения клинической полезности рассчитали NRI ($> 0,02$), в соответствии с которым 2% рассматривается как минимальный порог значимого изменения прогнозируемого риска. Кроме того, добавили два категориальных NRI с заранее определенными пороговыми значениями риска 6 и 14%, выбранными в соответствии с предыдущим исследованием, или 5 и 12% согласно наблюдаемой частоте событий в настоящем исследовании. Категориальные NRI определяют повышение или понижение частоты реклассификации только в том случае, если предсказываемые риски переходят из одной категории в другую. Поскольку количество биомаркеров, добавленных к шкале GRACE, оставалось небольшим (максимум 2), степень чрезмерного оптимизма, вероятно, была незначительной. Тем не менее на этапе внутренней проверки повторно рассчитали показатели ΔAUC и IDI методом бутстрепа и подтвердили полученные результаты» [338]. (Прогнозирование; Дополнительная ценность.)

Пояснение

Преимущество многофакторного анализа по сравнению с исследованиями с одним маркером или тестом состоит в том, что он позволяет определить дополнительную ценность (*incremental value*) теста или маркера. Однако количественную оценку дополнительной ценности определенного, зачастую нового предиктора, добавленного к уже известным предикторам или даже к существующей предсказательной модели, на основании увеличения или улучшения в целом традиционных показателей эффективности (калибровка, дискриминация или R^2) трудно интерпретировать клинически [339, 340]. Кроме того, есть опасения, что такие показатели эффективности, как с-индекс, нечувствительны для оценки дополнительной ценности [341, 342], хотя его роль в качестве описательного показателя по-прежнему остается полезной [343]. Наконец, тесты на статистическую значимость могут ввести в заблуждение, потому что статистически значимые ассоциации новых, но слабых предикторов легко обнаружить в большой выборке.

По этой причине были предложены новые показатели, основанные на концепции повторной классификации (*reclassification*) лиц по заранее определенным категори-

ям риска. Представление этой информации в табличном виде покажет распределение отдельных лиц по новым категориям риска (от низкого к высокому и наоборот), определенным с помощью модели с конкретным предиктором или без него [344–346]. Использование таблиц реклассификации явно зависит от выбора порогов для определения групп риска (пункт 11).

Индекс реклассификации (*net reclassification improvement*, NRI) — широко используемый показатель для количественной оценки частоты реклассификации, наблюдаемой в таблицах [339, 347, 348]. NRI можно использовать при разработке модели в случае добавления определенного предиктора к установленным предикторам или существующей модели (т.е. модели являются вложенными, *nested*), а также при проверке модели путем сравнения невложенных (*nonnested*) моделей при условии, что сравниваемые модели достаточно хорошо откалиброваны [349]. Следовательно, перед использованием NRI сначала необходимо оценить калибровку модели, чтобы читатели могли судить об уместности вычисления NRI.

Показано, что NRI чрезвычайно чувствителен к выбору пороговых значений, определяющих категории риска (и, таким образом, открыт для манипуляций), и, кроме того, существует несколько других предостережений относительно его использования, особенно в моделях с субоптимальной калибровкой [350–356]. Поэтому мы рекомендуем расчеты NRI всегда сопровождать таблицей классификации, стратифицированной для участников с целевым исходом и без него [357] (пункт 16). Также высказывались опасения, что непрерывный NRI, который является мерой связи, а не улучшения модели, может быть причиной ошибочной интерпретации и чувствителен к неправильной калибровке модели (*model miscalibration*) [346].

По сравнению с NRI предпочтительнее использовать такие показатели, как изменение чистой выгоды (*change in net benefit*), изменение относительной полезности (*change in relative utility*) и взвешенный индекс реклассификации (*weighted net reclassification improvement*). Эти три показателя могут быть математически преобразованы друг в друга [349]. Определение подходящих показателей для количественной оценки дополнительной ценности добавления предиктора к существующей предсказательной модели остается областью активных исследований. Также сохраняет привлекательность поиск клинически интуитивных показателей с помощью основанного на модели теста отношения правдоподобия (*likelihood ratio*) [343, 358].

Систематические обзоры показали, что авторы исследований по реклассификации данных редко сообщают о том, чем был обусловлен выбор пороговых значений рисков [105]. Кроме того, в половине исследований не сообщалось о калибровке моделей, и лишь немногие представляли результаты правильной и ошибочной реклассификации данных.

3. Показатели полезности

Пример

«Мы использовали анализ кривой принятия решений (*decision curve analysis*) (с учетом цензурированных наблюдений) для описания и сравнения клинических эффектов шкалы риска QRISK2-2011 и уравнения NICE Framingham. Считали, что модель имеет клиническую ценность, если она обеспечивает наибольшую чистую выгоду (*net benefit*) в диапазоне пороговых значений, при которых индивидуум может быть отнесен к группе высокого риска. Вкратце: чистая выгода модели — это разница долей истинно поло-

жительных и ложноположительных результатов, последнее — взвешенные на величину выбранного порогового значения для обозначения высокого риска. При любом заданном пороговом значении предпочтительной будет модель с более высокими показателями чистой выгоды» [117]. (Прогнозирование; Проверка.)

Пояснение

Дискриминация и калибровка — статистические характеристики эффективности предсказательной модели. Однако клинические последствия принятия конкретного уровня дискриминации или ошибочной калибровки сложно предвидеть [359, 360]. Для получения представления о клинических последствиях или чистой выгоде (*net benefit*) от использования предсказательной модели при определенных пороговых значениях [349] предложены новые подходы, такие как анализ кривой принятия решений (*decision curve analysis*) [361–363] и оценка относительной полезности (*relative utility*) [364–366]. Их также можно использовать для сравнения клинической полезности различных моделей: например, первоначальной и расширенной моделей, протестированных на одном и том же наборе данных, или даже двух разных моделей (разработанных на двух разных наборах данных), проверенных на одном и том же независимом наборе данных [367].

Пункт 10д. Опишите любое обновление модели (например, повторную калибровку), выполненное в результате ее проверки (если применимо) (П).

Примеры

«Кoeffициенты (оригинальной диагностической. — Прим. авт.) экспертной модели, вероятно, подвержены переобучению, поскольку исходно рассматривали 25 диагностических показателей и только 36 эпизодов. Чтобы количественно оценить переобучение, мы определили (в нашем наборе проверочных данных. — Прим. авт.) коэффициент сжатия (*shrinkage factor*), изучая наклон калибровки b при подборе модели логистической регрессии:

$$\text{logit}(P(Y = 1)) = a + b \times \text{logit}(p),$$

где $(Y = 1)$ указывает на наличие пневмонии (исход) в проверочном наборе данных. — Прим. авт.) p — вектор предсказываемых вероятностей. Угол наклона b линейного предиктора определяет коэффициент сжатия. В хорошо откалиброванных моделях величина b приблизительно равна 1. Таким образом, мы повторно калибруем коэффициенты настоящей экспертной модели, умножая их на коэффициент сжатия (сжатие после оценки)» [368]. (Диагностика; Обновление модели; Логистический.)

«В этом исследовании мы применили метод (обновления модели. — Прим. авт.) проверки путем калибровки, предложенный Van Houwelingen. Для каждой категории риска была подобрана модель пропорциональных рисков Вейбулла (*Weibull*) с использованием значений общей выживаемости, предсказанных (оригинальной. — Прим. авт.) моделью UISS. Эти ожидаемые кривые были сопоставлены с наблюдаемыми кривыми Каплана — Мейера, а возможные различия оценивали с помощью калибровочной модели, которая определяла, насколько оригинальная прогностическая оценка была воспроизводима на новых данных путем тестирования трех различных параметров — α , β и γ . Если нулевая гипотеза при $\alpha = 0$, $\beta = -1$ и $\gamma = 1$ была отклонена (т.е. если обнаруживались расхождения между наблюдаемыми и ожидаемыми кривыми), оценки калибровочной модели исполь-

зовали для повторной калибровки предсказываемых вероятностей. Отметим, что повторная калибровка не влияет на точность дискриминации данных моделью. Конкретные детали этого подхода описаны в статьях Van Houwelingen и Miceli и соавт.» [369]. (Прогнозирование; Обновление модели; Выживаемость.)

«Результаты внешней проверки побудили нас обновить модели. Мы скорректировали свободный коэффициент (*intercept*) и коэффициенты регрессии предсказательных моделей для ирландской выборки. Наиболее важное отличие от результатов, полученных на голландской выборке, — более низкий пороговый уровень гемоглобина, приемлемый для донорства, который влияет на исход и точку изменения (*breakpoint*) в кусочно-линейной функции (*piecewise linear function*) для предикторов предыдущего уровня гемоглобина. Для обновления применяли два метода: повторную калибровку модели и пересмотр модели (*model revision*). Повторная калибровка включала корректировку свободного коэффициента и отдельных коэффициентов регрессии с одинаковым угловым коэффициентом калибровки (*calibration slope*). Для пересмотренных моделей каждый коэффициент регрессии был скорректирован отдельно путем пошагового добавления предикторов к повторно откалиброванной модели и проверки их дополнительной ценности с помощью критерия отношения правдоподобия ($p < 0,05$). Если последнее подтверждалось, коэффициент регрессии для предиктора корректировали» [370]. (Диагностика; Обновление модели; Логистический.)

Пояснение

При проверке (или применении) существующей предсказательной модели на других людях предсказательная эффективность обычно ниже, чем на данных, которые были использованы для разработки модели. Причем разница в эффективности тем больше, чем более строгая форма проверки применяется (вставка В и рис. 1). Снижение эффективности более вероятно при проверке в других географических условиях (*geographic validation*) или условиях наблюдения (*setting validation*), а также другими исследователями в сравнении с результатами предварительной проверки (*temporal validation*) одними и теми же исследователями [2, 20, 21, 102, 290]. При относительно низкой точности предсказания (*predictive accuracy*) исследователи могут отказаться от существующей модели, скорректировать ее в своем проверочном наборе данных (*validation set*) или даже разработать совершенно новую модель.

Разработка новой модели для предсказания тех же исходов или в той же целевой популяции — заманчивой выход из ситуации, но по разным причинам такой подход нежелателен [20, 31, 102, 290]. Во-первых, разработка разных моделей для разных периодов времени, стационаров, стран или условий наблюдения ограничивает применимость результатов предсказательных исследований в иных условиях. Во-вторых, медицинским организациям и работникам будет непросто выбрать подходящую модель из множества ей подобных. В-третьих, в проверочные исследования часто включают меньше людей, чем в исследования по разработке соответствующей модели, что делает новую модель более подверженной переобучению (*overfitting*) и, возможно, даже менее обобщаемой (*generalizable*), чем оригинальная модель. Наконец, предшествующие знания, полученные в оригинальных (по разработке модели) исследованиях, не используются оптимально, что противоречит представлению о том, что выводы и рекомендации по совершенство-

ванию доказательной медицины должны основываться на как можно большем количестве данных [371].

Прежде чем разработать новую модель на основе имеющихся проверочных данных, можно сначала попытаться скорректировать (т.е. обновить) оригинальную предсказательную модель, чтобы определить, в какой степени потеря точности предсказания может быть преодолена [85]. Преимущество скорректированной модели заключается в объединении информации исходной модели с той, что получена в проверочном наборе данных, и, как следствие, в улучшении результатов применения (*transportability*) такой модели для других людей.

Существует несколько методов обновления предсказательных моделей [2, 20, 31, 102, 290, 372, 373]. Методы различаются экстенсивно, что отражается в количестве повторно оцениваемых параметров. Как правило, наборы данных для разработки и проверки различаются частотой событий исхода, что приводит к плохой калибровке оригинальной модели на новых данных. Калибровку можно улучшить, если скорректировать свободный коэффициент (*intercept*) и исходные риски (если они известны) оригинальной модели для проверочной выборки, что потребует только одного обновленного параметра и, следовательно, небольшого набора проверочных данных [31, 290, 372, 373]. Более сложные методы обновления варьируют от общей корректировки всех весов предикторов с помощью одного коэффициента повторной калибровки, корректировки веса конкретного предиктора или добавления нового предиктора для переоценки всех коэффициентов регрессии. Последний метод применим, если набор проверочных данных значительно превышает количество данных, использованных для разработки (модели. — *Прим. ред.*).

В табл. 3 приведены различные методы обновления (моделей. — *Прим. ред.*). Простые методы обновления (1 и 2) рассчитаны только на улучшение калибровки модели. Для улучшения дискриминации необходимы методы 3–6. Тем не менее обновленные модели, особенно когда они получены на относительно небольших наборах проверочных данных, по-прежнему нуждаются в проверке перед применением в обычной практике [20].

И, наконец, как отмечено во вставке В, не рекомендуется обновлять существующую модель с использованием нового набора данных без предварительной количественной оценки предсказательной эффективности модели с новыми данными [47]. Если модель была обновлена, авторы должны обосновать необходимость обновления и описать, как это было сделано.

Группы риска

Пункт 11. Подробно опишите, как определяли группы риска (если применимо) (Р; П).

Примеры

«После того как окончательная модель была определена, пациенты были разделены на группы риска двумя способами: 3 группы в соответствии с низким, средним и высоким риском (пороговые значения устанавливали в соответствии со значениями 25-го и 75-го перцентилей распределения оценки риска, рассчитываемого моделью) и 10 групп с применением пороговых значений модели Кокса. Последнее минимизирует потерю информации для заданного количества групп. Поскольку в клинической практике использование 3 групп является общепринятым, для описания модели в дальнейшем использовали именно этот способ» [374]. (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

«Одна из целей этой модели — разработка доступного для клинициста метода стратификации риска для пациентов, готовящихся к операции по поводу злокачественного новообразования головы и шеи. С этой целью мы определили 3 категории риска переливания крови: низкий ($\leq 15\%$), средний ($15\text{--}24\%$) и высокий ($\geq 25\%$)» [375]. (Прогнозирование; Проверка.)

«Пациентов относили к группе высокого риска, если прогноз 10-летнего риска развития сердечно-сосудистых заболеваний составлял $> 20\%$ в соответствии с рекомендациями NICE» [117]. (Прогнозирование; Проверка.)

Выделили 3 группы риска на основе тертилей распределения ПИ (прогностический индекс. — *Прим. авт.*). В подгруппе низкого риска (первый тертиль — ПИ $< 8,97$) показатели бессобытийной выживаемости (БСВ; *event-free survival*) через 5 и 10 лет составили 100 и 89% (95% ДИ 60–97%) соответственно. В подгруппе промежуточного риска (второй тертиль — $8,97 < \text{ПИ} < 10,06$) показатели БСВ через 5 и 10 лет составляли 95% (95% ДИ 85–98%) и 83% (95% ДИ 64–93%) соответственно. В группе высокого риска (третий тертиль — ПИ $> 10,06$) показатели БСВ через 5 и 10 лет составляли 85% (95% ДИ 72–92%) и 44% (95% ДИ 24–63%) соответственно» [376]. (Прогнозирование; Разработка.)

«В итоге вывели диагностическое правило с использованием уменьшенных округленных коэффициентов многофакторной модели для оценки вероятности наличия сердечной недостаточности в диапазоне от 0 до 100%. Пороговые значения для подтверждения и исключения сердечной недостаточности определили на основе клинически приемлемой вероятности ложноположительных (20 и 30%) и ложноотрицательных (10 и 20%) диагнозов» [377]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

Пояснение

Во многих исследованиях предсказательных моделей группы риска определяют на основании вероятностей, рассчитываемых многофакторной моделью. При представлении результатов или для облегчения принятия клинического решения чаще всего их обозначают как группы низкого, промежуточного (среднего) и высокого риска (пункты 3а и 20).

Нет единого мнения о том, как определять группы риска и сколько их должно быть [43]. Определение групп риска необходимо сопроводить описанием их границ (т.е. диапазона предсказываемых вероятностей для каждой группы) и способа их выбора. Однако если категоризация риска выполнена для помощи в принятии решений, авторам следует обосновать количество групп риска и выбор пороговых значений риска.

Есть опасения, что использование групп риска может не отвечать интересам пациентов [2, 112]. Такая категоризация риска хотя и является произвольной, может стать стандартом, несмотря на отсутствие какого-либо обоснования (например, в случае Ноттингемского прогностического индекса, *Nottingham Prognostic Index*) [378]. Кроме того, упрощение предсказаний означает, что риски (вероятности) будут одинаковыми для всех пациентов в каждой категории. Поэтому независимо от определения каких-либо групп риска отчеты должны содержать достаточно информации (свободный коэффициент и коэффициенты бета логистической регрессионной модели, номограммы или веб-калькуляторы для детальных и более сложных вычислений), чтобы можно было рассчитать не только групповые риски (*group-based risks*), но и риски для конкретных лиц (*subject-specific risks*) (пункт 15а).

В некоторых случаях группы риска могут быть сформированы на основе внешних данных, которые предлагают другой план лечения или ведения, основанный на определенных пороговых значениях риска (например, показан ли статин для предотвращения сердечно-сосудистого события в случае, если прогностический риск выше или ниже определенного порогового значения [117]). Однако в большинстве случаев такие явные указания, основанные на предполагаемых вероятностях, отсутствуют.

Обзор 47 предсказательных моделей в онкологии показал, что группы риска были определены в 36 (76%) исследованиях, но подход к определению групп был неясен или не описан в 17 (47%) исследованиях [54]. В других обзорах авторы пришли к аналогичным выводам [43].

Разработка против проверки

Пункт 12. В проверочном исследовании укажите любые отличия в условиях проведения, критериях отбора, исходе и предикторах от таковых в исследовании, в котором модель была разработана (П).

Примеры

«...Суммарная величина риска по шкале GRACE соответствует предполагаемой вероятности общей смертности (*all-cause mortality*) в течение 6 мес после выписки из больницы. Применимость оценки риска на период свыше 6 мес неизвестна. Цель исследования — изучить, будет ли показатель риска по шкале GRACE, рассчитанный при выписке из больницы, прогнозировать долгосрочную (до 4 лет) смертность в отдельной когорте регистр...» [379]. (Прогнозирование; Другой исход.)

«Правило Уэллса (*Wells rule*) разработано на данных, полученных от пациентов с подозрением на тромбоз глубоких вен, которые обратились в специализированные амбулаторные клиники. Хотя распространено мнение, что пациенты специализированных амбулаторных клиник схожи с таковыми в клиниках первичного звена здравоохранения, различия могут быть обусловлены механизмом направления этих пациентов врачами первичной помощи. Истинная диагностическая или дискриминационная точность правила Уэллса формально ранее не была подтверждена у пациентов с подозрением на ТГВ (тромбоз глубоких вен. — *Прим. ред.*), наблюдавшихся в учреждениях первичной медицинской помощи. Необходимость проведения проверочного исследования продиктована тем, что эффективность любого диагностического или прогностического предсказывающего правила (*prediction rule*), скорее всего, будет ниже, чем ожидалось на основании данных исходного исследования, если оно применяется к новым пациентам, особенно когда эти пациенты выбираются в других условиях (наблюдения. — *Прим. ред.*). Наша цель — количественно оценить диагностическую эффективность правила Уэллса в отношении пациентов, получающих первичную медицинскую помощь, и сравнить ее с результатами, полученными в оригинальных исследованиях Уэллса и его коллег» [188]. (Диагностика; Разные условия.)

«В случаях, когда определения переменных в различных исследованиях не совпадали (например, физическая активность), мы использовали наилучшие доступные определения этих переменных для достижения разумной согласованности между базами данных. Например, в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey. — *Прим. ред.*) мы классифицировали участников как физически активных, если в ответ на «Сравните свою активность с другими сверстниками» они указывали «более активен». В противном случае классифицировали

участников как физически неактивных. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities. — *Прим. ред.*) физическая активность оценивалась в вопросе с ответом «да» или «нет», а в исследовании CHS (Cardiovascular Health Study. — *Прим. ред.*) мы предложили два варианта ответов на вопрос о физической активности: «нет» или «низкая» против «умеренная» или «высокая» [380]. (Прогнозирование; Разные предикторы.)

«Поскольку в исследовании NWAHS (The North West Adelaide Health Study. — *Прим. ред.*) данные о применении антигипертензивных препаратов не собирали, мы предположили, что никто из участников не принимал таких препаратов. Аналогично в исследовании BMES (Blue Mountains Eye Study. — *Прим. ред.*) не собирали данные о высоком уровне глюкозы в крови в анамнезе. На этом основании мы предположили, что ни у одного из участников таких случаев в анамнезе не было» [381]. (Прогностический; Разные предикторы.)

Пояснение

Описывая исследования эффективности предсказательной модели на различных наборах данных, авторы должны ясно и однозначно определить любые различия, запланированные или нет, которые могут потенциально повлиять на применение модели в других условиях [26, 28].

Предсказательные модели, разработанные в одних условиях оказания медицинской помощи (например, первичная медицинская помощь) или в конкретной стране, не обязательно одинаково полезны в других условиях (например, специализированная медицинская помощь) или в другой стране [19–21, 26, 28, 33, 183, 382, 383]. Например, случаи (пункт 5а) в условиях оказания специализированной медицинской помощи отличаются большим количеством признаков и симптомов (и более узкими диапазонами значений предикторов), а также более тяжелым статусом заболевания в сравнении со случаями в учреждениях первичного звена здравоохранения [20, 21, 102].

Критерии отбора могут также различаться незапланированно (например, более широкий или ограниченный возрастной диапазон), что приводит к некоторым отличиям в наблюдениях [186], или даже запланированно (например, проверка предсказательной модели, которая была разработана для взрослых пациентов, в детской популяции [191, 384]).

В проверочном исследовании исход может быть таким же, как и в исследовании по разработке модели, но точное определение или метод измерения исхода может быть другим. Например, сахарный диабет можно определить по содержанию глюкозы в крови натощак, с помощью перорального глюкозотолерантного теста или исхода из сообщаемой пациентом информации о наличии у него заболевания [380, 385]. Даже если определение и методы измерения исхода одинаковы, отличия могут быть вызваны разными условиями проведения исследования, например разной квалификацией наблюдателей (например, радиологов или патологоанатомов), разными лабораторными процедурами или технологиями визуализации.

Как и в случае с условиями и критериями отбора, отличия в исходах также могут быть запланированными. Целью исследования может быть оценка применимости модели для прогнозирования другого исхода [379, 383, 386]. Так, модели, разработанные для прогнозирования риска смерти после операции на сердце, были исследованы на предмет прогнозирования длительности пребывания в отделении интенсивной терапии [46]. Кроме того, существующие предсказательные модели могут быть оценены

для предсказания наступления одинаковых исходов, но в разные моменты времени [387]. Например, модель GRACE, предсказывающую 6-месячную смертность у пациентов с острым коронарным синдромом [388], впоследствии использовали для прогнозирования смертности на протяжении 4 лет [379].

Наконец, могут отличаться определение и измерение предикторов, опять же намеренно или нет. Когда определения одинаковы, разница может объясняться изменением условий измерения предиктора. Например, специфический показатель крови может быть первоначально определен лабораторным методом в венозной крови, но проверен с точки зрения применимости с помощью экспресс-теста капиллярной крови [136, 389].

Авторы проверочных исследований также должны четко указывать, как кодировали предикторы, т.е. приводить единицы измерения для всех непрерывных предикторов и критерии определения категориальных предикторов (например, для переменной «пол» женщины кодируются значением 0, мужчины — 1); см. пункты 7а и 15а. Более того, при использовании исторических данных для оценки эффективности предсказательной модели сведения о предикторе в этом наборе могут отсутствовать, поскольку данные собирали для другой цели. По этой причине исследователи могут использовать альтернативные предикторы (*proxy predictors*) [46], выполнить замещение отсутствующих данных или исключить предиктор из модели [198]. Последнего (эквивалентно присваиванию предиктору нулевого значения) следует избегать, поскольку предсказания модели в проверочном наборе данных будет сложно интерпретировать [198] (как в случае с моделью FRAX) [312, 314].

Поэтому важно, чтобы авторы проверочных исследований ясно и однозначно сообщали о том, имели ли место (запланированные или нет) изменения в условиях проведения, критериях отбора, предикторах, определении и измерении исхода, или включали в отчет заявление о том, что условия, определения и измерения в их работе идентичны тем, которые были в исследованиях по разработке модели. Они должны не просто перечислить кри-

терии отбора, исход и предикторы, но ясно и однозначно выделить любые различия и способы их устранения.

В 6 из 45 исследований (13%) по внешней проверке (*external validation*) модели, включенных в недавно опубликованный систематический обзор, было неясно, соответствует ли определение исхода его оригинальному определению [122].

Результаты

Участники

Пункт 13а. Опишите поток участников в ходе исследования, включая количество участников с исходом и без него, и, если применимо, характеристики периода отслеживания исходов. Графическое представление этой информации может быть полезным (Р; П).

Примеры. Поток участников.

См. рис. 3 и 4.

Примеры. Период отслеживания исходов (*follow-up time*)

«Мы рассчитали 10-летний предполагаемый сердечно-сосудистый риск для каждого пациента в когорте THIN по шкале QRISK2-2011 ... и отследили исходы у 292 928 (14,1%) пациентов в течение 10 лет и более» [117]. (Прогнозирование; Проверка.)

«На момент анализа 204 (66%) пациента умерли. Медиана продолжительности наблюдения за выжившими пациентами составила 12 мес (диапазон 1–84)» [391]. (Прогнозирование; Разработка.)

«Медиану продолжительности наблюдения рассчитывали в соответствии с обратным методом Каплана – Мейера (*“reverse Kaplan Meier”*), который рассчитывает потенциальный период наблюдения таким же образом, как и оценку функции выживаемости Каплана – Мейера, но с обратным значением индикатора состояния. Таким образом, смерть цензурирует истинное, но неизвестное время наблюдения за человеком, и цензурирование является конечной точкой (Schemper и Smith, 1996)» [392]. (Прогнозирование; Разработка.)

Рис. 3. Пример рисунка: схема изменения состава участников

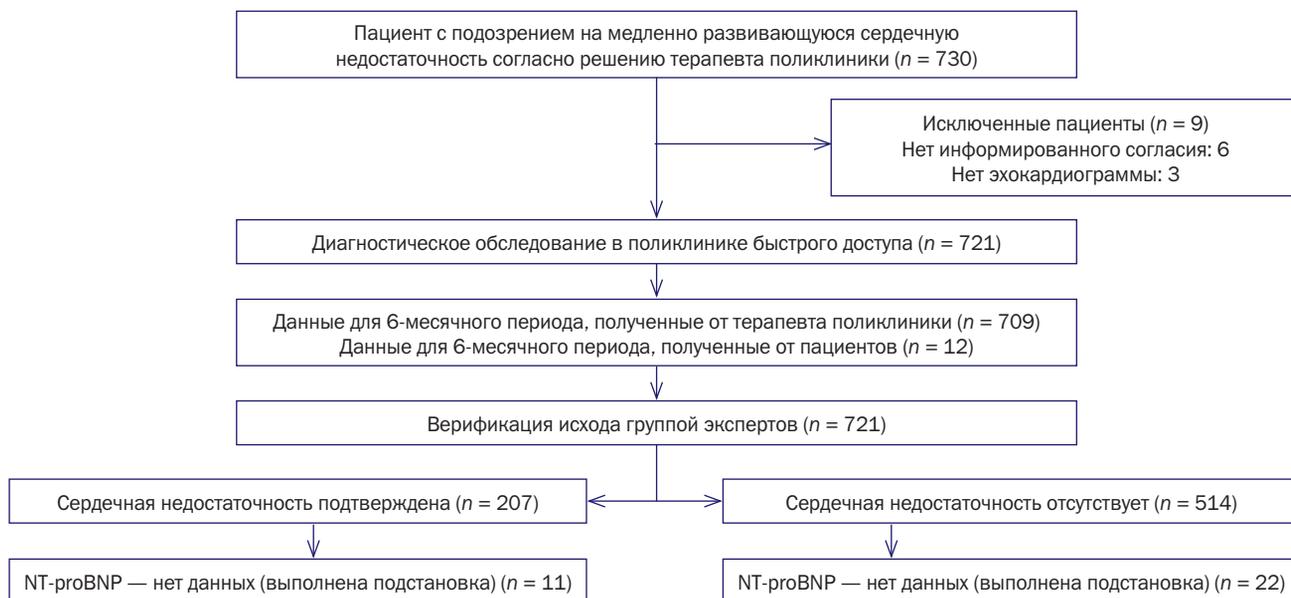
Fig. 3. Example figure: participant flow diagram



Примечание. Перепечатано из [390] с разрешения Elsevier.

Note. Reprinted from reference [390], with permission from Elsevier.

Рис. 4. Пример рисунка: схема изменения состава участников
Fig. 4. Example figure: participant flow diagram



Примечание. Воспроизведено из ссылки [377] с разрешения. NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Note. Reproduced from reference [377] with permission. NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Пояснение

Читателям важно сообщить об источнике выборки исследования, в том числе способе ее формирования из большей первоначальной группы. Такая информация принципиальна для оценки контекста, в котором предсказательная модель может быть проверена или применена. Хотя описание потока участников в процессе исследования может быть представлено в тексте или в таблице, потоковые диаграммы (*flow diagram*) являются ценным способом, чтобы наглядно показать происхождение выборки исследования, с использованием данных которой модель была разработана или проверена.

Исходной точкой схематичного описания является указание на источник потенциальных участников, последующие шаги в схеме могут связывать критерии отбора и доступность данных [108] (пункт 5б). Дополнительно можно указать число участников с отсутствующими данными и количество событий исхода.

Для прогностических исследований важно описать продолжительность наблюдения для включенных участников, которое часто представляют с указанием медианы времени. Метод вычисления медианы продолжительности наблюдения должен быть отмечен. Один из таких способов — обратный метод Каплана – Мейера, который анализирует данные всех пациентов в когорте [393]. В примере выше использован стандартный метод Каплана – Мейера, но с обратным значением индикатора исхода, так что целевым исходом становится цензурированное наблюдение [108]. Также может быть полезно указать медиану продолжительности наблюдения за теми пациентами, у которых не наступило событие исхода (т.е. за пациентами с цензурированным временем выживания). Для моделей, предсказывающих вероятность события в конкретный момент времени, полезно сообщить о количестве лиц, за которыми наблюдали до этого момента времени.

Для диагностических исследований с отсроченной верификацией заболевания в качестве исхода (пункты 4а и 6б) также важно сообщать о медиане продолжительности наблюдения. Если данные исследования были раз-

делены на наборы для разработки и проверки модели, полезно предоставить всю вышеуказанную информацию для каждой выборки.

Недавние систематические обзоры исследований предсказательных моделей показали, что многие авторы не указывают количество событий исхода [34, 45, 54, 85, 394]. В других обзорах отмечено, что в исследованиях часто не приводится описание продолжительности последующего наблюдения [43].

Пункт 13б. Опишите характеристики участников исследования (основные демографические и клинические показатели, доступные предикторы), укажите количество участников с отсутствующими данными по показателям предикторов и исхода (P; П).

Примеры

См. табл. 5 и 6.

Пояснение

Четкое описание распределения (распространенность (*prevalence*), среднее или медиана, стандартное отклонение или межквартильный размах) важных характеристик участников исследования необходимо для оценки контекста, выборки и условий проведения исследования. На основании этой информации читатели смогут судить о том, можно ли в принципе проверить предсказательную модель на своих данных или применить к своим пациентам. Недостаточно сообщить только критерии включения в исследование. В идеале необходимо сообщить обо всех предикторах, особенно о тех, которые включены в окончательную модель, а также о других важных переменных (демографические, клинические данные, сведения об условиях наблюдения). Кроме того, следует указывать диапазоны значений всех количественных предикторов, особенно в окончательной модели. В отсутствие такой информации неясно, к кому может быть применима модель (пункт 15а).

Вышеуказанную информацию наиболее эффективно отображать в таблице, которая также должна вклю-

Таблица 5. Пример таблицы. Характеристики участников исследования**Table 5.** Example Table. Participant Characteristics

Характеристика	Отсутствующие данные, n (%)	Значение
Пациенты с подтвержденной ТЭЛА	0	222 (23,0%)
Общие характеристики		
Средний возраст	0	60,6 лет (СО 19,4)
Средняя масса тела	83 (8,6)	72,6 кг (СО 16,1)
Мужчины	0	403 (41,8%)
Факторы риска		
Пациенты с семейным анамнезом ТГВ или ТЭЛА	6 (0,6)	102 (10,6%)
Пациенты с ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	2 (0,2)	166 (17,2%)
Пациенты с подтвержденной хронической сердечной недостаточностью	0	95 (9,8%)
Пациенты, перенесшие инсульт	0	29 (3,0%)
Пациенты с ХОБЛ	0	99 (10,3%)
Пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство и/или перелом в последний месяц	0	67 (6,9%)
Пациенты, обездвиженные в течение последнего месяца	0	165 (17,1%)
Пациенты с прогрессирующим онкологическим заболеванием	3 (0,3)	89 (9,2%)
Пациенты, принимающие оральные контрацептивы в настоящее время	1 (0,1)	69 (7,2%)
Пациентки с беременностью или после родов	0	10 (1,0%)
Симптомы		
Пациенты с обмороками	2 (0,2)	68 (7,0%)
Пациенты с недавним кашлем	0	197 (20,4%)
Пациенты с кровохарканьем	0	43 (4,5%)
Пациенты с одышкой	0	637 (66,0%)
Пациенты с болью в грудной клетке	0	681 (70,6%)
Пациенты с односторонней болью в нижней конечности	0	138 (14,3%)
Клиническое обследование		
<i>Общие признаки:</i>		
Средняя температура тела	37 (3,8)	36,9 °C (СО 0,8)
Средняя частота сердечных сокращений	4 (0,4)	86,3 уд./мин (СО 19,7)
Средняя частота дыхания	59 (6,1)	20,2 цикла/мин (СО 7,0)
Среднее систолическое артериальное давление	6 (0,6)	140 мм рт. ст. (СО 23)
Среднее диастолическое артериальное давление	7 (0,7)	81 мм рт. ст. (СО 15)
<i>Признаки ТЭЛА:</i>		
Пациенты с хронической венозной недостаточностью	3 (0,3)	199 (20,6%)
Пациенты с варикозным расширением вен	15 (1,6)	227 (23,5%)
Пациенты с односторонним отеком и болью при пальпации глубоких вен	0	51 (5,3%)
Пациенты с признаками патологии при аускультации грудной клетки	2 (0,2)	158 (16,4%)
Пациенты со вздутием шейных вен	2 (0,2)	108 (11,2%)

Примечание. СО — стандартное отклонение; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии. Заимствовано из источника [395].

Note. SD (CO) — standard deviation; COPD (ХОБЛ) — chronic obstructive pulmonary disease; DVT (ДГВ) — deep venous thrombosis; PE (ТЭЛА) — pulmonary embolism. From reference [395].

чать количество (процент) отсутствующих наблюдений для каждой переменной (см. табл. 4). Если наблюдения отсутствуют только для нескольких переменных, об этом можно сообщить в тексте отчета.

Полезно также включить описательную информацию об исходе и, если проводится однофакторный анализ, показать сводную статистику предикторов и других важных для исследования переменных по различным категориям исходов (пункт 14б). В качестве альтернативы можно показать частоту исходов для категорий предикторов.

Нет никаких доказательств того, что отчетность о характеристиках участников или предикторах является особенно плохой. Однако в нескольких систематических обзорах выявлены исследования, в которых такая ключевая инфор-

мация не была представлена [43, 62, 71, 72, 122]. В недавнем обзоре 78 исследований, посвященных внешней проверке эффективности 120 предсказательных моделей, диапазон непрерывных предикторов был указан лишь в 8% (10 из 120) оригинальных исследований, в которых разрабатывалась оцениваемая предсказательная модель [122].

Пункт 13в. Для проверочных исследований — представьте сравнение распределения важных переменных (демографические показатели, предикторы, исход) с данными, использованными для разработки модели (П).

Примеры

См. табл. 7 и 8.

Таблица 6. Пример таблицы. Характеристики участников исследования**Table 6.** Example Table. Participant Characteristics

Характеристика	Все пациенты (n = 202)	ТБ есть* (n = 72)	ТБ нет (n = 130)	p
Медиана возраста (МКР), годы	32 (28–39)	32 (28–39)	32 (28–40)	0,59
Женский пол, %	113 (56)	38 (53)	75 (58)	0,50
Впервые диагностированная ВИЧ-инфекция, %	53 (26)	14 (19)	39 (30)	0,10
Медиана количества CD4 (МКР), клеток/мкл [†]	64 (23–191)	60 (70–148)	74 (26–213)	0,17
Принимают ко-тримоксазол в профилактических целях, % [‡]	117 (58)	48 (67)	69 (53)	0,061
Принимают антиретровирусную терапию, % [§]	36 (18)	15 (21)	21 (16)	0,41
Принимали антибиотики до госпитализации, %	134 (66)	51 (71)	83 (64)	0,31
Летальность двухмесячная, % [¶]	58 (32)	27 (42)	31 (26)	0,028

Примечание. МКР — межквартильный размах; ТБ — туберкулез. Заимствовано из источника [396]. <*> — подтвержден положительными результатами посева (обнаружение культуры микобактерий) мокроты или бронхоальвеолярного лаважа на твердую питательную среду. <[†]> — в 4 случаях результаты отсутствуют. <[‡]> — все, кроме 1 пациента, принимали ко-тримоксазол \geq 1 мес. <[§]> — все пациенты сообщили о приеме антиретровирусных препаратов в течение \geq 1 мес. <[¶]> — 8 пациентов с ТБ и 12 пациентов без ТБ были из-под наблюдения.

Note. IQR (МКР) — interquartile range; TB (ТБ) — tuberculosis; From reference [396]. <*> — defined by any positive sputum or bronchoalveolar lavage mycobacterial culture on solid media. <[†]> — 4 responses missing. <[‡]> — all but 1 patient had been taking cotrimoxazole for \geq 1 month. <[§]> — all patients reported taking antiretroviral therapy for \geq 1 month. <[¶]> — 8 patients with TB and 12 patients without TB were lost to follow-up.

Таблица 7. Пример таблицы. Сравнение характеристик участников, данные которых использованы при разработке и проверке модели (Разработка; Проверка)**Table 7.** Example Table. Comparison of Participant Characteristics in Development and Validation Data (Development; Validation)

Характеристика	Когорта для создания модели (n = 8820)	Когорта для внутренней проверки (n = 5882)	Когорта для внешней проверки (n = 2938)
Демографические показатели			
Медиана возраста (МКР), годы	66 (56–74)	66 (57–75)	64 (55–72)
Мужской пол, n (%)	5430 (61,6)	3675 (62,5)	1927 (65,5)
Сосудистые факторы риска, n (%)			
Гипертензия	5601 (63,5)	3683 (62,6)	1987 (67,6)
Сахарный диабет	1834 (20,8)	1287 (21,9)	720 (24,5)
Дислипидемия	947 (10,7)	637 (10,8)	386 (13,1)
Фибрилляция предсердий	643 (7,3)	415 (7,1)	175 (6,0)
Ишемическая болезнь сердца	1222 (13,9)	811 (13,8)	285 (9,7)
Заболевание периферических артерий	64 (0,7)	29 (0,5)	26 (0,9)
Инсульт/ТИА в анамнезе	2795 (31,7)	1822 (31,0)	809 (27,5)
Курение	3510 (39,8)	2326 (39,5)	1022 (34,8)
Чрезмерное потребление алкоголя	1346 (15,3)	921 (15,7)	372 (12,7)
Другие сопутствующие заболевания, n (%)			
Хроническая сердечная недостаточность	169 (1,9)	121 (2,1)	24 (0,8)
Порок сердца	213 (2,4)	139 (2,4)	40 (1,4)
Хроническая обструктивная болезнь легких	98 (1,1)	64 (1,1)	12 (0,4)
Цирроз печени	29 (0,3)	21 (0,4)	7 (0,2)
Язвенная болезнь (желудка, двенадцатиперстной кишки) или ЖКК	283 (3,2)	195 (3,3)	76 (2,6)
Почечная недостаточность	7 (0,1)	4 (0,1)	3 (0,1)
Артрит	266 (3,0)	176 (3,0)	45 (1,5)
Деменция	113 (1,3)	82 (1,4)	18 (0,6)
Онкологические заболевания	150 (1,7)	109 (1,9)	54 (1,8)
Ограничение жизнедеятельности до инсульта (МШР \geq 3), n (%)	809 (9,2)	535 (9,1)	0 (0,0)
Антитромбоцитарная терапия до госпитализации, n (%)	1449 (16,4)	932 (15,8)	357 (12,2)
Антикоагулянтная терапия до госпитализации, n (%)	210 (2,4)	122 (2,1)	26 (0,9)
Медиана оценки по шкале NIHSS при госпитализации (МКР)	5 (2–9)	5 (2–9)	4 (2–8)

Таблица 7. Продолжение

Table 7. Continuation

Характеристика	Когорта для создания модели (n = 8820)	Когорта для внутренней проверки (n = 5882)	Когорта для внешней проверки (n = 2938)
Медиана оценки по шкале GCS при госпитализации (МКР)	15 (14–15)	15 (14–15)	15 (15–15)
Медиана САД при госпитализации (МКР), мм рт. ст.	150 (134–163)	150 (135–162)	150 (135–167)
Медиана ДАД при госпитализации (МКР), мм рт. ст.	89 (80–95)	89 (80–95)	90 (80–98)
Подтип инсульта по классификации OCSP, n (%)			
Парциальный инфаркт в бассейне внутренней сонной артерии	4834 (54,8)	3327 (56,6)	1829 (62,3)
Обширный инфаркт в бассейне внутренней сонной артерии	811 (9,2)	519 (8,8)	176 (6,0)
Лакунарный инфаркт	1667 (18,9)	1074 (18,3)	246 (8,4)
Инфаркт в вертебрально-базиллярном бассейне	1508 (17,1)	962 (18,4)	687 (23,4)
tPA внутривенно в течение 3 ч после клинического события, n (%)	108 (1,2)	73 (1,2)	137 (4,6)
Антитромботическая терапия при госпитализации, n (%)	7371 (83,6)	4950 (84,2)	2550 (86,8)
Антикоагулянтная терапия при госпитализации, n (%)	210 (2,4)	122 (2,1)	159 (5,4)
Медиана продолжительности пребывания в стационаре (МКР), сут	14 (10–20)	14 (10–20)	14 (11–18)
ЖКК в стационаре, n (%)	227 (2,6)	135 (2,3)	44 (1,5)

Примечание. ДАД — диастолическое артериальное давление; GCS — шкала комы Глазго; ЖКК — желудочно-кишечное кровотечение; МКР — межквартильный размах; МШР — модифицированная шкала Rankin; NIHSS — шкала инсульта Национальных институтов здоровья; OCSP — Проект по борьбе с инсультом в Оксфордшире; САД — систолическое артериальное давление; ТИА — транзиторная ишемическая атака; tPA — тканевой активатор плазминогена. Заимствовано из источника [397].

Note. DBP (ДАД) — diastolic blood pressure; GCS — Glasgow Coma Score; GIB (ЖКК) — gastrointestinal bleeding; IQR (МКР) — interquartile range; mRS (МШР) — modified Rankin Scale; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Score; OCSP — Oxfordshire Community Stroke Project; SBP (САД) — systolic blood pressure; TIA (ТИА) — transient ischemic attack; tPA — tissue plasminogen activator. From reference [397].

Таблица 8. Пример таблицы. Сравнение характеристик участников, данные которых использовали для разработки и проверки модели (Проверка)

Table 8. Example Table. Comparison of Participant Characteristics in Development and Validation Data (Validation)

Предиктор риска	QRESEARCH		THIN (внешняя проверка)*		
	Разработка (n = 2 355 719)	Внутренняя проверка (n = 1 238 971)	Женщины (n = 1 077 977)	Мужчины (n = 1 062 217)	Всего (n = 2 140 194)
Медиана возраста (СО), годы	50,1 (15,0)	50,1 (15,0)	49 (15,1)	47 (14,2)	48 (14,7)
Статус курения, n (%)					
Некурящие	1 194 692 (50,7)	624 788 (50,4)	477 785 (44,3)	369 315 (34,8)	847 100 (39,6)
Курильщик в прошлом	427 246 (18,1)	229516 (18,5)	123 037 (11,4)	155 961 (14,7)	278 998 (13,0)
Курильщик в настоящее время, количество выкуриваемых сигарет не указано	71 416 (3,0)	39 231 (3,2)	166 812 (15,5)	143 533 (13,5)	310 345 (14,5)
Курение минимальное (< 10 сигарет/сут)	148 063 (6,3)	79 844 (6,4)	70 298 (6,5)	66 858 (6,3)	137 156 (6,4)
Курение умеренное (10–19 сигарет/сут)	179 931 (7,6)	95 754 (7,7)	106 203 (9,9)	102 868 (9,7)	209 071 (9,8)
Курение интенсивное (≥ 20 сигарет/сут)	133 980 (5,7)	73 554 (5,9)	75 209 (7,0)	113 887 (10,7)	189 096 (8,8)
Нет данных	200 391 (8,5)	96 284 (7,8)	58 633 (5,4)	109 795 (10,3)	168 428 (7,9)
Симптомы в настоящее время и за предыдущий год, n (%)					
Дисфагия в настоящее время	15 021 (0,6)	8165 (0,7)	10 391 (1,0)	8846 (0,8)	19 237 (0,9)
Гематемезис в настоящее время	12 952 (0,5)	7119 (0,6)	4630 (0,4)	6162 (0,6)	10 792 (0,5)
Боль в животе в настоящее время	225 543 (9,6)	126 161 (10,2)	144 266 (13,4)	102 732 (9,7)	246 998 (11,5)
Потеря аппетита в настоящее время	9978 (0,4)	6133 (0,5)	3317 (0,3)	2521 (0,2)	5838 (0,3)
Потеря веса в настоящее время	9998 (0,4)	5377 (0,4)	15 465 (1,4)	12 938 (1,2)	28 403 (1,3)
Гемоглобин < 11 г/дл в течение последнего года	22 576 (1,0)	12 638 (1,0)	13 792 (1,3)	4563 (0,4)	18 355 (0,9)

Примечание. THIN — The Health Improvement Network. <*> — в когорте THIN большее число пациентов сообщили о боли в животе и потере массы тела по сравнению с исходной когортой, данные которой использовали для разработки модели. Заимствовано из источника [390].

Note. THIN — The Health Improvement Network. <*> — compared with the original development cohort, the THIN cohort had more patients reporting abdominal pain and weight loss. From reference [390].

Пояснение

В проверочное исследование предсказательной модели обычно включают участников, схожих с теми, которые были использованы в оригинальном исследовании при разработке модели [19, 20, 26, 28, 33]. Однако, как уже обсуждалось в пункте 12, отличие популяции проверочного исследования от таковой в исследовании, в котором модель была разработана, может быть запланировано. В этой связи важно представить демографические характеристики, предикторы модели и исходы участников (проверочного) исследования наряду с теми, о которых сообщалось в оригинальной работе. Наиболее эффективно такая информация может быть представлена в таблице с демонстрацией распределения этих переменных в общей выборке и, если необходимо, в особых группах участников (например, сформированных с учетом пола). Также полезно указать количество отсутствующих наблюдений для каждой из упомянутых переменных в обоих наборах данных (в оригинальном и проверочном исследованиях. — Прим. ред.).

Можно возразить, что для хорошо известных и давно существующих моделей (например, шкал риска APACHE или Framingham) такое сравнение будет излишним. Однако не все читатели могут быть хорошо знакомы с этими моделями, поэтому мы все же рекомендуем провести

сравнение между наборами данных, использованных для проверки и разработки, или, если возможно, даже с данными предыдущих проверочных исследований.

Наконец, авторы должны объяснить причины любых заметных различий между выборками проверочного и предыдущего исследований, если это не было запланировано (пункт 12), и затем обсудить в статье возможные последствия этих расхождений для полученных результатов, таких как предсказательная эффективность модели в проверочном наборе данных (пункты 16 и 18). Недавний систематический обзор 78 исследований с проверкой модели на независимых данных (включая исследования, в которых разработка модели была дополнена внешней проверкой), показал, что только в 31 (40%) отчете сравнивали или обсуждали характеристики когорт оригинального исследования, в котором была разработана модель, и проверочного исследования с независимыми данными [122].

Разработка модели

Пункт 14а. Укажите количество участников и событий исхода для каждого анализа (P).

Примеры

См. табл. 9 и 10.

Таблица 9. Пример таблицы. Размер выборки и количество событий исхода (сравнение моделей)*

Table 9. Example Table. Reporting the Sample Size and Number of Events for Multiple Models*

	Модель А		Модель В	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Оценки когорты для разработки модели				
N	13 240	15 311	12 075	13 935
Количество событий	466	215	425	189
	Бета	Бета	Бета	Бета
Возраст (1 год)	0,053	0,080	0,241	0,066
Курение	0,466	0,776	2,453	0,784
Индекс массы тела	–	–	–	–
Диабет	–	–	0,528	0,778
САД (10 мм рт. ст.)	–	–	0,888	0,038
Общий холестерин (10 мг/дл)	–	–	0,061	0,077
Холестерин ЛПВП (10 мг/дл)	–	–	–0,211	–0,272
Лечение гипертензии при САД > 120 мм рт. ст.	–	–	0,519	0,133
Продолжительность курения	–	–	–0,034	–
Продолжительность высокого САД	–	–	–0,013	–
10-летняя бессобытийная выживаемость по Коксу, %	96,2	98,7	96,9	99,0
C-индекс	66,3	72,0	72,0	76,7
Оценка модели по данным проверочной когорты				
N	7955	9481	7955	9481
Количество событий	263	147	263	147
C-индекс	66,0	69,6	71,0	73,8

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; САД — систолическое артериальное давление. Заимствовано из источника [398]. <*> — β -коэффициенты для переменных, включенных в упрощенную (А) и полную (В) модели, получены на данных исходной когорты для инфаркта миокарда или стенокардии, оценка эффективности модели выполнена на данных проверочной когорты с разбивкой по полу.

Note. HDL (ЛПВП) — high-density lipoprotein; SBP (САД) — systolic blood pressure. From reference [398]. <*> — β -Coefficients for the variables included in the simplified (model A) and complete (model B) models fitted in the derivation cohort for myocardial infarction or angina, and models' performance in the validation cohort by sex.

Таблица 10. Пример таблицы. Количество событий в каждом нескорректированном анализе

Table 10. Example Table. Reporting the Number of Events in Each Unadjusted Analysis

Характеристики	Пациенты с инфекцией CD (n = 395), n (%)	Тяжелое течение, вызванное инфекцией CD, n (%)*		Отношение шансов (95% ДИ)	P
		Да	Нет		
Демографические показатели					
Возраст					
≤ 49 лет	85 (22)	6 (13)	79 (23)	1 (референсная категория) 1,72 (0,69–4,28) 5,15 (1,66–16,0)	0,01
50–84 года	275 (70)	31 (67)	237 (70)		
≥ 85 лет	35 (9)	9 (20)	23 (7)		
Мужской пол	220 (56)	24 (52)	191 (56)	0,85 (0,46–1,57)	0,59
Университетская клиника	266 (67)	23 (50)	239 (71)	0,42 (0,22–0,28)	0,01
Отделение диагностики					
Другие отделения	293 (74)	35 (76)	251 (74)	1 (референсная категория)	< 0,01
Хирургическое отделение	83 (21)	4 (9)	78 (23)	0,37 (0,13–1,07)	
Отделение интенсивной терапии	19 (5)	7 (15)	10 (3)	5,02 (1,80–14,0)	
История терапевтических и хирургических вмешательств†					
Цитостатики	64 (16)	7 (15)	55 (16)	0,91 (0,39–2,15)	0,84
Иммунодепрессанты	172 (44)	21 (47)	146 (44)	1,13 (0,60–2,10)	0,71
Ингибиторы протонной помпы	251 (64)	34 (76)	211 (63)	1,82 (0,89–3,71)	0,10
Недавняя операция на брюшной полости	110 (28)	4 (9)	105 (31)	0,21 (0,07–0,59)	< 0,01
Недавняя госпитализация	210 (55)	28 (61)	177 (54)	1,37 (0,71–2,49)	0,38
Антибиотики	335 (85)	34 (74)	293 (87)	0,44 (0,21–0,90)	0,03
Клинические показатели					
Индекс Charlson					
0	59 (15)	7 (15)	52 (15)	1 (референсная категория) 0,78 (0,30–2,03) 1,10 (0,42–2,87) 1,49 (0,53–4,21)	0,53
1–2	150 (38)	14 (30)	134 (40)		
3–4	120 (31)	15 (33)	101 (30)		
≥ 5	64 (16)	10 (22)	50 (15)		
Диарея как причина госпитализации	104 (27)	23 (50)	78 (23)	3,31 (1,76–6,22)	< 0,01
Диарея во время госпитализации	283 (72)	28 (61)	248 (74)	0,55 (0,29–1,04)	0,06
Лихорадка	208 (60)	25 (66)	174 (59)	1,36 (0,67–2,76)	0,40
Гипотензия	117 (30)	25 (63)	88 (30)	3,86 (1,94–7,68)	< 0,01
Кровавый понос (макроскопический)	52 (15)	7 (16)	44 (15)	1,14 (0,48–2,71)	0,77
Лабораторные данные					
Содержание креатинина до начала диареи					
< 90	199 (58)	17 (43)	178 (61)	1 (референсная категория) 1,88 (0,91–3,90)	0,05
≥ 90	109 (32)	16 (40)	89 (30)		
Диализ	33 (10)	7 (18)	25 (9)	2,93 (1,11–7,77)	

Примечание. CD — *Clostridium difficile*. Заимствовано из источника [399]. <*> — данные об исходе отсутствуют у 10 (2,5%) пациентов, поэтому максимальное количество пациентов с тяжелым течением составляет 46, без тяжелого течения — 339 человек. <†> — данные о принимаемых лекарственных препаратах и хирургических вмешательствах собраны за 3 мес до начала диареи.

Note. CDI (CD) — *Clostridium difficile* infection. From reference [399]. <*> — outcome is missing for 10 patients (2.5%); therefore the maximum number of patients is 46 with a severe course and 339 without a severe course. <†> — medication and intervention history was gathered from the 3 months before the start of diarrhea.

Пояснение

Как отмечено в пункте 8, эффективный размер выборки в исследованиях вопросов предсказания определяется количеством событий, а не участников. Отношение количества участников с событием к количеству исследуемых предикторов играет ведущую роль в оценке риска переобучения (*overfitting*) в конкретном исследовании (пункты 8 и 10б).

При отсутствующих данных количество участников и событий часто будет варьировать от анализа к анализу, если только участники с отсутствующими данными не

будут исключены или такие данные не будут восстановлены путем подстановки (*imputation*) (пункт 9). При создании новой предсказательной модели авторы часто проводят анализ для изучения нескорректированной ассоциации (обычно называемой однофакторной или двухфакторной ассоциацией, *univariable* или *bivariable association*) между предиктором и исходом (пункт 14б). В этих случаях, если у участников отсутствуют какие-либо данные и их по этой причине исключают из анализа (парное удаление), количество участников при анализе нескорректированной ассоциации (*unadjusted association*) между каждым пре-

диктором и исходом будет варьировать. Следовательно, если сообщается об однофакторных ассоциациях, следует указывать количество участников с полными данными по каждому предиктору и соответствующее им количество событий.

Точно так же авторы могут создать или сравнить эффективность нескольких многофакторных моделей на одном и том же наборе данных. Например, одна модель может быть построена на широкодоступных предикторах, а другая включает дополнительные предикторы, которые ограниченно доступны (например, результаты анализа крови). В этой связи важно знать размер выборки и количество исходов, использованных для создания всех моделей.

Читатели должны ясно и однозначно понимать, какие участники были включены в каждый анализ. В частности, для исследований, в которых разрабатывается новая предсказательная модель, информация о количестве событий, используемых для создания модели, позволяет рассчитать показатели переобучения, такие как EPV (*events per variable*, пункты 8 и 106). Для исследований по разработке модели, в которых данные были разделены на два набора (для создания и проверки модели), важно сообщать количество участников и событий исхода для каждого из них.

Пункт 146. Если применимо, укажите нескорректированные оценки ассоциации каждого потенциального предиктора и исхода (*P*).

Примеры

См. табл. 11.

Пояснение

Однофакторный анализ желателен для того, чтобы позволить читателю подтвердить ожидаемые предсказываемые связи, основанные на результатах предыдущих исследований, а также для наблюдения за различиями в предсказательной точности предиктора по данным нескорректированного (однофакторного) и скорректированного (многофакторного) анализа. По такому же принципу строится отчетность в этиологических (причинных) и нерандомизированных интервенционных исследованиях, авторы которых часто описывают так называемые грубые (*crude*) и скорректированные ассоциации (*adjusted associations*) [97, 401]. Нескорректированные результаты являются исходными, с которыми проводится сравнение скорректированных результатов окончательной многофакторной предсказательной модели. В случае однофакторного анализа бинарных конечных точек (например, 30-суточной летальности) авторы должны указать отношения рисков (*risk ratios*) или шансов (*odds ratios*) вместе с доверительными интервалами. Аналогичным образом, если предсказываются исходы во времени (*time-to-event outcomes*), авторы также должны представить отношения рисков (*hazard ratios*) и соответствующие доверительные интервалы. Значения *P* могут быть представлены, хотя они не предоставляют дополнительной информации при наличии доверительных интервалов. Обычно такие результаты представляют в табличной форме, часто — в сочетании с результатами (оценка ассоциации в парах «предиктор – исход») многофакторного анализа.

При отсутствии данных авторы должны указать количество участников, включенных в каждый нескорректированный анализ (пункт 14а). Для дихотомических или

Таблица 11. Пример таблицы. Нескорректированная ассоциация между предикторами и исходом*

Table 11. Example Table. Unadjusted Association Between Each Predictor and Outcome*

Характеристики	Пациенты с исходом (n = 399)	Пациенты без исхода (n = 15 881)	Одномерное отношение шансов (95% ДИ)	Многомерное отношение шансов (95% ДИ)	P
Демографические данные					
Средний возраст (СО), годы	81 (8)	75 (8)	1,8 (1,6–1,9)	1,6 (1,4–1,8)	< 0,001
Мужчины	41	38	1,2 (1,0–1,4)	1,3 (1,1–1,7)	0,008
Медицинская помощь в анамнезе					
Предыдущая госпитализация в связи с пневмонией или гриппом	16	1	22,4 (16,3–30,6)	8,1 (5,7–11,5)	< 0,001
Среднее число амбулаторных посещений (СО), n	26 (27)	11 (14)	2,4 (2,1–2,7)	1,5 (1,3–1,8)	< 0,001
Сопутствующие состояния					
Заболевание сердца	50	24	3,2 (2,6–3,8)	1,2 (1,0–1,5)	0,10
Заболевание легких	40	14	4,1 (3,3–5,0)	1,8 (1,4–2,3)	< 0,001
Деменция или инсульт	31	9	4,6 (3,7–5,8)	2,1 (1,6–2,7)	< 0,001
Заболевание почек	13	4	4,0 (2,9–5,4)	1,5 (1,1–2,1)	0,02
Онкологическое заболевание	12	2	6,8 (4,9–9,4)	4,9 (3,4–7,0)	< 0,001
Диабет	19	12	1,8 (1,4–2,3)	–	–
Анемия	24	8	3,7 (2,9–4,7)	–	–
Дефицит питательных веществ	5	2	3,7 (2,4–5,9)	–	–
Васкулит или ревматическое заболевание	3	2	1,3 (0,7–1,3)	–	–
Иммунодефицит	2	1	2,0 (1,0–4,0)	–	–
Цирроз печени	1	0,3	3,1 (1,1–8,7)	–	–

Примечание. <*> — данные представлены в процентах, если не указано иное. Заимствовано из источника [400].

Note. <*> — data are the percentage of patients, unless otherwise noted. From reference [400].

категориальных предикторов авторы должны сообщить для каждой категории количество участников, у которых наступил изучаемый исход.

Однако вслед за другими авторами мы не рекомендуем включать в многофакторную модель предикторы исключительно на основании результатов их нескорректированной ассоциации с исходом [2, 112, 235] (пункт 10б).

Характеристики модели

Пункт 15а. Представьте полную предсказательную модель, позволяющую предсказывать исход для отдельных лиц (т.е. все коэффициенты регрессии и свободный

коэффициент модели или исходный показатель выживаемости в определенный момент времени) (Р).

Примеры

См. табл. 12–14.

Пояснение

Предсказательные модели должны быть описаны достаточно подробно, чтобы можно было делать предсказания для отдельных лиц, либо для последующих проверочных исследований, либо для клинической практики (пункт 15б). В случае бинарных исходов необходимо указывать коэффициент регрессии или отношение шансов

Таблица 12. Пример таблицы. Полная прогностическая модель (выживаемости), включая данные об исходной функции выживания в определенный момент времени*

Table 12. Example Table. Presenting the Full Prognostic (Survival) Model, Including the Baseline Survival, for a Specific Time Point*

	β -коэффициент	SE	Значение P
Возраст	0,15052	0,05767	0,009
Возраст ²	-0,00038	0,00041	0,35
Мужской пол	1,99406	0,39326	0,0001
Индекс массы тела	0,01930	0,01111	0,08
Систолическое артериальное давление	0,00615	0,00225	0,006
Лечение гипертензии	0,42410	0,10104	0,0001
PR-интервал	0,00707	0,00170	0,0001
Значимые шумы в сердце	3,79586	1,33532	0,005
Сердечная недостаточность	9,42833	2,26981	0,0001
Мужской пол \times возраст ²	-0,00028	0,00008	0,0004
Возраст \times значимые шумы в сердце	-0,04238	0,01904	0,03
Возраст \times сердечная недостаточность	-0,12307	0,03345	0,0002

Примечание. <*> — $S_0(10) = 0,96337$ (10-летняя исходная выживаемость). Значения β соответствуют каждому увеличению значения непрерывных переменных на единицу измерения и каждому состоянию дихотомических переменных. Заимствовано из источника [402].

Note. <*> — $S_0(10) = 0,96337$ (10-year baseline survival). β values are expressed per 1-unit increase for continuous variables and for the condition present in dichotomous variables. From reference [402].

Таблица 13. Пример таблицы. Полная диагностическая (логистическая) модель, включая свободный коэффициент*

Table 13. Example Table. Presenting the Full Diagnostic (Logistic) Model, Including the Intercept*

Свободный коэффициент и предикторы	β^\dagger	Отношение шансов	95% ДИ
Свободный коэффициент	-3,66		
Потомственный пекарь	0,67	2,2	1,2–3,9
Назальные и конъюнктивальные симптомы в последние 12 мес	0,72	2,3	1,2–4,5
Симптомы астмы в последние 12 мес	0,63	2,0	0,9–4,4
Одышка и хрипы	0,61	2,3	1,3–3,8
Симптомы верхних дыхательных путей, связанные с работой	0,47	1,7	0,9–3,1
Симптомы нижних дыхательных путей, связанные с работой	0,61	2,2	1,1–4,4
Площадь под ROC (95% ДИ)	0,075 (0,71–0,81)		

Примечание. ROC — receiver-operating characteristic. Заимствовано из источника [319]. <*> — предсказанную вероятность сенсibilизации к пшенице можно рассчитать по следующей формуле: P (сенсibilизация) = $1 / (1 + \exp(-(-3,66 + \text{потомственный пекарь} \times 0,67 + \text{назальные/конъюнктивальные симптомы в последние 12 мес} \times 0,72 + \text{симптомы астмы в последние 12 мес} \times 0,63 + \text{одышка и хрипы} \times 0,61 + \text{симптомы верхних дыхательных путей, связанные с работой} \times 0,47 + \text{симптомы нижних дыхательных путей, связанные с работой} \times 0,61)))$. Значение предиктора равно 1, если соответствующее состояние присутствует, и 0, если оно отсутствует. < \dagger > — коэффициент регрессии, умноженный на коэффициент сжатия (вычислен путем процедуры бутстреппинга), равный 0,89.

Note. ROC — receiver-operating characteristic. From reference [319]. <*> — the predicted probability of wheat sensitization can be calculated using the following formula: P (sensitization) = $1 / (1 + \exp(-(-3,66 + \text{traditional baker} \times 0,67 + \text{nasoconjunctival symptoms in the past 12 mo} \times 0,72 + \text{asthma symptoms in the past 12 mo} \times 0,63 + \text{shortness of breath and wheeze} \times 0,61 + \text{work-related upper respiratory symptoms} \times 0,47 + \text{work-related lower respiratory symptoms} \times 0,61)))$. Predictor value is one when present and zero when absent. < \dagger > — regression coefficient multiplied with a shrinkage factor (obtained from the bootstrapping procedure) of 0.89.

Таблица 14. Пример таблицы. Оригинальная и обновленная предсказательные модели**Table 14.** Example Table. Presenting Both the Original and Updated Prediction Model

Предиктор	Оригинальная модель	Обновленная модель
Возраст, годы	-0,022	-0,017
Женский пол	0,46	0,36
Курит в настоящее время	-0,63	-0,50
ПОТР или расстройства движения в анамнезе	0,76	0,60
Хирургия нижних отделов брюшной полости или среднего уха	0,61	-
Хирургия брюшной полости или среднего уха*	-	0,48
Анестезия изофлураном и/или закисью азота [†]	0,72	-
Ингаляционная анестезия [†]	-	0,35
Амбулаторная хирургия [§]	-	-1,16
Свободный коэффициент	0,15	0,12

Примечание. ПОТР — послеоперационная тошнота и рвота. Заимствовано из источника [187]. <*> — в обновленной модели... этот предиктор заменил показатель «хирургия нижних отделов брюшной полости или среднего уха» в оригинальной модели. Полное определение предиктора в обновленной модели — «хирургия нижних и верхних отделов брюшной полости, лапароскопическая хирургия и хирургия среднего уха». <†> — по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом. <†> — по сравнению с внутривенной анестезией пропофолом. В обновленной модели... этим определением заменили предиктор оригинальной модели «анестезия изофлураном и/или закисью азота». <§> — предиктор, не включенный в оригинальную модель.

Note. PONV (ПОТР) — postoperative nausea and vomiting. From reference [187]. <*> — in the updated model ... this predictor replaced “lower abdominal or middle-ear surgery” from the original model. In the updated model ... it included lower abdominal, upper abdominal, and laparoscopic surgery in addition to middle-ear surgery. <†> — as compared with intravenous anesthesia using propofol. <†> — as compared with intravenous anesthesia using propofol. In the updated model ... this predictor replaced «isoflurane and/or nitrous oxide anesthesia» from the original model. <§> — predictor not included in the original model.

(*odds ratio*) для каждого предиктора модели и свободный коэффициент (*intercept*). Хорошая общепринятая практика — указывать доверительные интервалы для каждого рассчитанного коэффициента [403], хотя в проверочных исследованиях или в клинической практике они не используются. Это относится и к параметрической модели выживаемости, прогнозирующей (для длительного периода) наступление исхода во времени. Если авторы применяли методы сжатия (*shrinkage methods*) (пункт 106), следует указать исходные и уменьшенные коэффициенты регрессии.

Иных рекомендаций следует придерживаться в случае полупараметрической регрессионной модели Кокса (*semi-parametric Cox regression model*), часто используемой для предсказания исхода во времени. В этом случае авторы должны представить коэффициент регрессии или отношение рисков (*hazard ratio*) для каждого предиктора модели вместе с его доверительным интервалом. Однако модель Кокса не имеет свободного коэффициента, и индивидуальные вероятности выживания оцениваются относительно неопределенной исходной функции выживания (*baseline survival function*). Следовательно, вероятности не могут быть оценены только на основе коэффициентов регрессии.

Для оценки вероятности исхода у отдельных лиц в конкретный момент времени авторы должны указать совокупный исходный риск (или исходную выживаемость) для одной или более клинически значимых временных точек (пункт 156). В исследованиях сердечно-сосудистых или онкологических заболеваний часто выбирают 5- или 10-летнюю выживаемость, но возможны и другие временные точки. В качестве альтернативы авторы, разрабатывающие предсказательные модели с использованием метода регрессии Кокса, должны рассмотреть возможность оценки и представления исходной функции риска с использованием дробных полиномов (*fractional polynomials*) или ограниченных кубических сплайнов (*restricted cubic splines*) [297, 309, 373, 404].

Предоставление полной информации о сложной модели (например, модели ICNARC [405]) может оказаться непростой задачей. В других случаях модели регулярно обновляются и постоянно размещаются в Интернете, но не в журнальных статьях (например, QRISK2 [139]). Независимо от сложности или частоты обновления модели мы настоятельно рекомендуем представлять полную модель в рецензируемой статье или в веб-приложении. Если детали модели остаются неопубликованными, она никогда не будет проверена, и в связи с этим весьма сомнительно, следует ли рассматривать такую модель для клинического использования [312, 314, 406].

Помимо сообщения точной формулы разработанной модели, необходимо указать, каким образом кодировали все предикторы (см. также пункт 7а). Для всех непрерывных предикторов следует привести шкалу измерений (например, измеряется ли окружность талии в сантиметрах или дюймах). Если непрерывные переменные разделены на категории (пункт 10а и вставка Д), следует указать пороговые значения для всех категорий, включая нижний и верхний пределы первой и последней категории соответственно, о которых часто не сообщают. Для категориальных предикторов авторы должны четко указать, как они были закодированы — например, при регистрации пола участника женщин кодировали как 0, а мужчин — как 1.

Кроме того, следует четко указывать диапазоны всех непрерывных переменных. Если диапазоны предикторов неизвестны, неясно, к кому может быть применима модель. Например, применение предсказательной модели, разработанной на данных участников в возрасте от 30 до 60 лет, к лицам в возрасте 65 лет является экстраполяцией [186].

Многочисленные систематические обзоры показали, что отчеты исследований часто содержат недостаточно информации для проверки или применения модели у других лиц [43, 62, 66, 88]. Например, в достаточном для этих целей объеме представлена информация только

в 13 из 54 исследований (24%), посвященных разработке моделей прогнозирования рака молочной железы [43], и в 22 из 41 модели (54%) предсказания смерти для глубоконедоношенных младенцев [66]. В другом обзоре сообщалось, что ни в одном из включенных исследований не были представлены диапазоны непрерывных переменных [53], а в двух недавних систематических обзорах обнаружено, что даже возрастные диапазоны часто не указывались [73, 74].

Пункт 15б. Объясните, как использовать предсказательную модель (P).

Примеры

См. табл. 15–17 и рис. 5–7.

Пояснение

Авторы должны объяснить, как разработанная модель может быть использована для получения вероятности предсказываемого исхода или рисков для отдельных лиц. Регрессионные модели определяют линейный предиктор (*linear predictor*) — взвешенную сумму значений предикторов модели (в виде определенной величины или кодов), где веса — коэффициенты регрессии (пункт 15а). При прогнозировании линейный предиктор часто называют прогностическим индексом (*prognostic index*). Коэффициенты регрессии логистического регрессионного анализа представляют собой логарифмы отношения шансов (*odds ratios*), в моделях Кокса — логарифмы отношения рисков

(*log hazard ratios*). Регрессионные модели, за исключением моделей Кокса для данных типа «время до события», также включают свободный коэффициент (константу).

Предсказываемая вероятность исхода может быть оценена любой комбинацией значений предикторов. В логистической регрессионной модели ее вычисляют следующим образом:

$$\text{Вероятность} = \frac{\exp(\beta_1 X_1 + \beta_x X_2 + \dots + \beta_k X_k)}{1 + \exp(\beta_1 X_1 + \beta_x X_2 + \dots + \beta_k X_k)} = 1 / (1 + \exp(-(\beta_1 X_1 + \beta_x X_2 + \dots + \beta_k X_k))),$$

где β_j — коэффициент регрессии для предиктора X_j ; β_0 — свободный коэффициент. Это может помочь читателям представить вычисление более ясно. Последующее умножение на 100 преобразует вероятность в процент риска (% риска = 100 × вероятность).

Для прогностических моделей, основанных на регрессии Кокса, предсказываемая вероятность исхода, наступающего в определенное время t , рассчитывается на основе прогностического индекса и оценки исходной выживаемости $S_0(t)$ [112, 274, 411]. Вычисление вероятности выживаемости производится по формуле:

$$S_0(t)^{\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)},$$

а вероятности исхода — по формуле:

$$1 - S_0(t)^{\exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}.$$

Таблица 15. Пример таблицы. Полная модель, исходная вероятность события (*baseline survival*) в определенный момент времени и данные гипотетического человека для иллюстрации схемы индивидуального предсказания

Table 15. Example Table. Presenting a Full Model, Including Baseline Survival for a Specific Time Point Combined With a Hypothetical Individual to Illustrate How the Model Yields an Individualized Prediction

(Упрощенная) модель В, шкала риска Reynolds

10-летний риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (%) = $[1 - 0,98634^{\exp(B - 22,325)}] \times 100\%$, где $B = 0,0799 \times \text{возраст} + 3,137 \times \text{натуральный логарифм (систолическое артериальное давление)} + 0,180 \times \text{натуральный логарифм (высокочувствительный С-реактивный белок)} + 1,382 \times \text{натуральный логарифм (общий холестерин)} - 1,72 \times \text{натуральный логарифм (холестерин липопротеинов высокой плотности)} + 0,134 \times \text{гемоглобин A}_{1c} (\%) \text{ (при диабете)} + 0,818 \text{ (если курит в настоящее время)} + 0,438 \text{ (если есть семейные случаи преждевременного инфаркта миокарда)}$

Клинический пример: оценка 10-летнего риска для 50-летней курящей женщины без диабета согласно модели ATP III или клинической упрощенной модели В (шкала риска Reynolds)

Артериальное давление, мм рт. ст.	Холестерин, мг/дл*			Клинические показатели		Оценка 10-летнего риска, %	
	Общий	ЛПВП	Не-ЛПВП	вЧСРБ, мг/л	Семейный анамнез†	Модель ATP III	Упрощенная модель В
155/85	240	35	205	0,1	Нет	11,5	4,9
155/85	240	35	205	0,5	Нет	11,5	6,5
155/85	240	35	205	1,0	Нет	11,5	7,4
155/85	240	35	205	3,0	Нет	11,5	8,9
155/85	240	35	205	5,0	Нет	11,5	9,7
155/85	240	35	205	8,0	Нет	11,5	10,5
155/85	240	35	205	10,0	Нет	11,5	10,9
155/85	240	35	205	20,0	Нет	11,5	12,3

Примечание. ATP — Adult Treatment Panel; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок. Заимствовано из источника [208]. <*> — для преобразования значений холестерина из мг/дл в ммоль/л умножьте на 0,0259. <†> — инфаркт миокарда у родителей в возрасте до 60 лет.

Note. ATP — Adult Treatment Panel; HDL (ЛПВП) — high-density lipoprotein; hsCRP (вЧСРБ) — high-sensitivity C-reactive protein. From reference [208]. <*> — to convert cholesterol from mg/dL to mmol/L, multiply by 0.0259. <†> — parental myocardial infarction event before age 60 years.

Таблица 16. Пример таблицы. Простая балльная система индивидуальной оценки рисков (вероятностей) исхода*
Table 16. Example Table. A Simple Scoring System From Which Individual Outcome Risks (Probabilities) Can Be Obtained*

Разработали карту расчета риска для отдельных сотрудников. Умножили коэффициенты регрессии на 4 и округлили до ближайшего целого числа, получив баллы для каждого предиктора. Положительные оценки предикторов суммировали для подсчета общей суммы баллов. Общий балл соответствует риску отпуска по болезни во время последующего наблюдения

			Общий балл	Риск
Отпуск по болезни в течение предыдущих двух месяцев				
Нет	0	...	≤ 1	10–20%
0–1 нед	2	...	2–3	20–30%
> 1 нед	3	...	4–5	30–40%
Интенсивность боли в плече (0–10)				
0–3 балла	0	...	8	50–60%
4–6 баллов	2	...	9–10	60–70%
7–10 баллов	3	...	11–12	70–80%
Предполагаемая причина: растяжение или перенапряжение во время регулярной деятельности				
	3	...	13–15	80–90%
Психологические проблемы, о которых сообщали сотрудники (тревожность, подавленное состояние, депрессия)				
	6	...		
			+	
Общий балл		...		

Примечание. Заимствовано из источника [407]. <*> — прогнозируемую вероятность отпуска по болезни в течение 6 мес определяли последующей формуле: $P = 1 / [1 + \exp(-1,72 + 0,53 \times \text{отпуск по болезни } 0-1 \text{ нед} + 0,77 \times \text{отпуск по болезни } > 1 \text{ нед} + 0,50 \times \text{боль в плече } (4-6 \text{ баллов}) + 0,65 \times \text{боль в плече } (7-10 \text{ баллов}) + 0,68 \times \text{перенапряжение в результате обычной деятельности} + 1,38 \times \text{сопутствующие психологические проблемы})]$. Инструкция: если предиктор получил положительную оценку, необходимо указать его значение. Полученные баллы суммируются, чтобы получить общий балл. С помощью таблицы, следующей за картой баллов, можно рассчитать риск (%) отпуска по болезни для отдельного пациента на основе значений общего балла.

Note. From reference [407]. <*> — the predicted probability of sick leave during 6 months was determined by $P = 1 / [1 + \exp(-1,72 + 0,53 \times \text{sick leave } 0-1 \text{ week} + 0,77 \times \text{sick leave } > 1 \text{ week} + 0,50 \times \text{shoulder pain } (4-6 \text{ points}) + 0,65 \times \text{shoulder pain } (7-10 \text{ points}) + 0,68 \times \text{overuse due to usual activities} + 1,38 \times \text{concomitant psychological problems})]$. Instruction: if a predictor is scored positively, the given weight needs to be filled in. Subsequently the scores are added to calculate the 'Total score'. Using the table next to the score chart the risk (%) of sick leave for an individual patient can be determined based on his/her total score.

Таблица 17. Пример таблицы. Описание расчета предсказываемой вероятности для отдельных лиц
Table 17. Example Table. Providing Full Detail to Calculate a Predicted Probability in an Individual

Полученная логит-модель после подгонки к обучающим данным может быть выражена следующим образом:

$$\log(P_{\text{успешн.}} / (1 - P_{\text{успешн.}})) = 2,66 + 1,48 \times \text{неп. выкидыш} - 1,63 \times \text{мин. кровотечение} - 0,07 \times \text{возраст},$$

где $P_{\text{успешн.}}$ означает вероятность для пациента получить преимущество от выжидательной тактики. Переменной «неп. выкидыш» присваивается значение 1 в случае неполного выкидыша, диагностированного при первичном обследовании, и 0 — в иных случаях. Показателю «мин. кровотечение» присваивается значение 1 при отсутствии вагинального кровотечения или кровяных сгустков, 0 — в иных случаях. В качестве альтернативного варианта модель для определения вероятности успешной выжидательной тактики ведения пациента можно представить в следующем виде:

$$P_{\text{успешн.}} = \frac{e^{2,66 + 1,48 \times \text{неп. выкидыш} - 1,63 \times \text{мин. кровотечение} - 0,07 \times \text{возраст}}}{1 + e^{2,66 + 1,48 \times \text{неп. выкидыш} - 1,63 \times \text{мин. кровотечение} - 0,07 \times \text{возраст}}},$$

Примечание. Информация из источника [409].

Note. Information from reference [409].

Преобразование вероятности в проценты может быть выполнено умножением на 100.

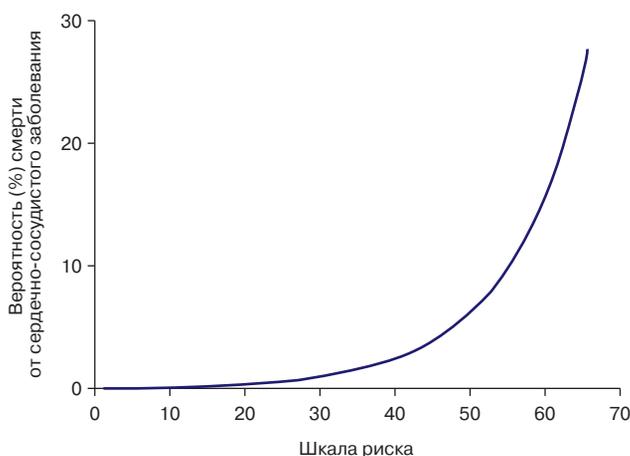
Исследования, в которых разрабатываются новые предсказательные модели, часто направлены на создание простой в использовании модели или системы балльной оценки, часто называемой экспресс-моделью (*bedside model*) [45, 53]. Под простой моделью или системой балльной оценки мы подразумеваем упрощение формата представления базовой регрессионной модели, а не сокращение модели путем использования меньше-

го количества предикторов (как описано в пункте 10б). Многие известные предсказательные модели преобразованы или упрощены для облегчения их использования на практике, например, модель SCORE для прогнозирования 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [140] или модель Уэллса (*Wells model*) для диагностики эмболии легочной артерии [412]. Упростить модель можно несколькими способами, например путем преобразования (округления [413]) коэффициентов регрессии для каждого предиктора окончательной модели в легко

Рис. 5. Пример рисунка. Иллюстрированная система подсчета баллов для определения предсказываемых вероятностей у отдельных лиц
Fig. 5. Example figure. A scoring system combined with a figure to obtain predicted probabilities for each score in an individual

Женщины

Фактор риска	Дополнительные баллы к шкале риска											Шкала риска
	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74				
Возраст, годы Дополнительные баллы для курящих	0 +13	+5 +12	+9 +11	+14 +10	+18 +10	+23 +9	+27 +9	+32 +8				
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	110–119 0	120–129 +1	130–139 +2	140–149 +3	150–159 +4	160–169 +5	170–179 +6	180–189 +8	190–199 +9	200–209 +10	> 210 +11	
Общий холестерин, ммоль/л	< 5 0	5,0–5,9 0	6,0–6,9 +1	7,0–7,9 +1	8,0–8,9 +2	> 9 +2						
Рост, м	< 1,45 +6	1,45–1,54 +4	1,55–1,64 +3	1,65–1,74 +2	> 1,75 0							
Креатинин, мкмоль/л	< 50 0	50–59 +1	60–69 +1	70–79 +2	80–89 +2	90–99 +3	100–109 +3	> 110 +4				
Инфаркт миокарда в анамнезе			Нет 0 Да +8									
Инсульт в анамнезе			Нет 0 Да +8									
Гипертрофия левого желудочка			Нет 0 Да +3									
Диабет			Нет 0 Да +9									
Общая оценка риска* =												



Шкала риска	% умерших от сердечно-сосудистого заболевания в течение 5 лет
0	0,04
5	0,07
10	0,11
15	0,19
20	0,31
25	0,51
30	0,84
35	1,4
40	2,3
45	3,7
50	6,1
55	9,8
60	15,6
65	24,5
70	37,0

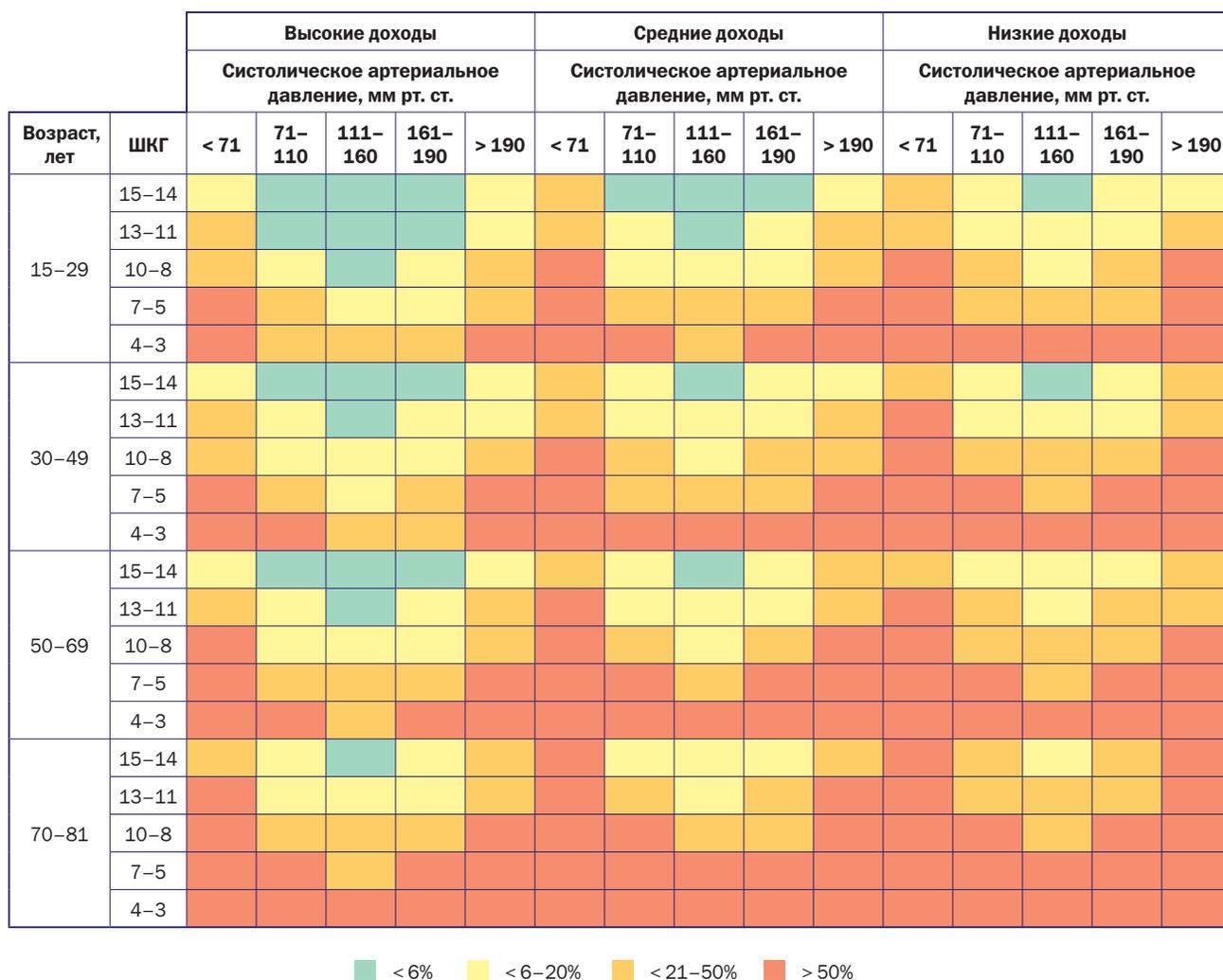
Примечание. Воспроизведено из источника [408] с разрешения BMJ Publishing Group.
Note. Reproduced from reference 408, with permission from BMJ Publishing Group.

суммируемые целые числа, которые затем соотносятся с вероятностями исхода или выживаемости, как показано в приведенных выше примерах [414]. Крайняя форма округления коэффициентов регрессии состоит в том, чтобы присвоить каждому предиктору в окончательной модели одинаковый вес и просто подсчитать количество имеющихся факторов риска. Эти простые для суммирования баллы и соответствующие им вероятности исхода можно представить в виде таблиц или графиков, как показано выше.

Любое упрощение разработанной предсказательной модели путем округления чисел приведет к некоторой потере точности предсказания [1, 413]. Следовательно, если авторы преобразуют формулу исходной модели в упрощенное правило оценивания, полезно представить

показатели точности предсказания (например, с-индекс) (пункты 10г и 16) до и после упрощения. Эти сведения помогут читателям понять, в какой степени использование упрощенной модели приводит к потере точности предсказания. При этом упрощенная оценка должна основываться на исходной шкале коэффициентов регрессии (т.е. на логарифмической шкале шансов или рисков), а не на каком-либо преобразовании этих коэффициентов, таких как отношения шансов или рисков [415]. В частности, необходимо тщательно продумать, каким образом присваивать баллы предикторам, у которых соответствующее отношение шансов или рисков равно 1 или меньше (т.е. с нулевым или защитным/негативным эффектом на исход). В таких случаях присвоение положительного балла фактически увеличивает общий

Рис. 6. Пример рисунка. Графическая схема подсчета баллов для определения предсказываемых вероятностей у отдельных лиц
Fig. 6. Example figure. A graphical scoring system to obtain a predicted probability in an individual



балл, что будет указывать на более высокую вероятность возникновения заболевания, тогда как соответствующий вклад должен быть ниже.

Если разрабатывается упрощенная система оценки риска, авторы должны ясно и однозначно описать шаги, предпринятые для создания упрощенной модели, и связь полученных баллов с вероятностью исхода. Система оценки риска может быть представлена в виде таблицы или карты с указанием возможных баллов и связанных с ними вероятностей исхода. Значения упрощенной модели могут быть сгруппированы для создания групп риска или вероятностей (пункт 11). В этом случае все участники со значениями модели в определенном диапазоне относятся к одной и той же группе риска и, таким образом, всем присваивается одинаковый риск. Однако простая констатация того, что участник, например, входит в группу низкого, промежуточного или высокого риска, без количественной оценки фактического предсказываемого риска, ассоциированного с каждой из групп, будет неинформативной. Группы, определенные на основании балльной оценки, должны быть связаны с соответствующими (средними или диапазоном) вероятностями исхода, наблюдаемыми или предсказываемыми значениями рисков либо и тем и другим.

Для моделей выживаемости кривые Каплана – Мейера должны быть представлены для каждой груп-

пы риска, поскольку с их помощью можно наглядно продемонстрировать вариации прогноза (например, дискриминационную способность модели). Кривые Каплана – Мейера можно дополнить общим количеством пациентов, количеством пациентов с исходом и описанием времени до события (с доверительными интервалами) для каждой группы.

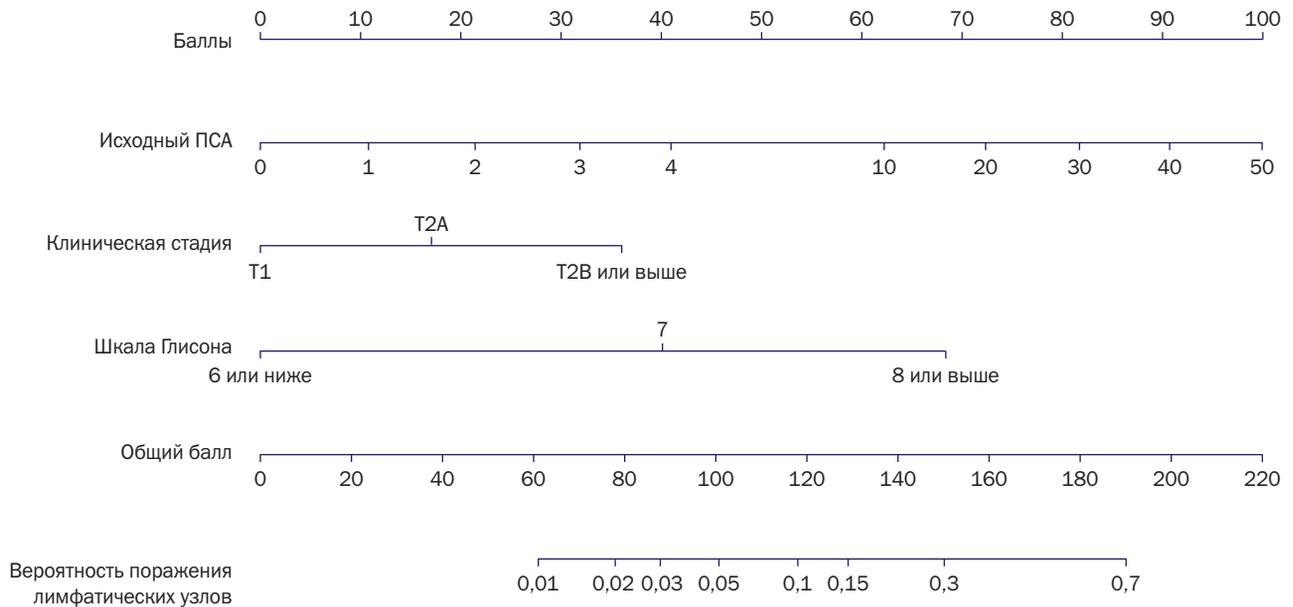
Предсказательные модели иногда представляют в виде номограмм [310]. Этот формат представления предназначен не для упрощения разработанной модели, а для графической иллюстрации оригинальной математической формулы регрессии [112]. Такой формат может быть незнаком многим читателям и потенциальным пользователям, поэтому важно дать четкие инструкции, как использовать номограмму для получения индивидуального предсказания. Номограмма не заменяет полного описания уравнения регрессии (пункт 15а).

Наконец, представление клинических сценариев и рабочего примера применения предсказательной модели к гипотетическому индивидууму с определенным профилем предикторов может быть поучительным независимо от способа представления самой модели.

Эффективность модели

Пункт 16. Сообщите показатели эффективности (включая доверительные интервалы) предсказательной модели (P; П).

Рис. 7. Пример рисунка. Номограмма и ее использование для индивидуального предсказания вероятности
Fig. 7. Example figure. A nomogram, and how to use it to obtain a predicted probability in an individual



Примечание. Номограмма для прогнозирования пораженных лимфатических узлов у пациентов, перенесших стандартную тазовую лимфатическую диссекцию. Инструкции: найдите значение простат-специфического антигена (ПСА) пациента, определенное до начала лечения, на оси исходных значений ПСА. Проведите линию прямо вверх к оси «Баллы», чтобы определить количество баллов, отражающих вероятность поражения лимфатических узлов, которые получит пациент исходя из его значений ПСА. Прделайте то же самое для каждой переменной. Суммируйте баллы, полученные для каждого предиктора. Найдите значение общей суммы на оси «Общий балл». Проведите линию прямо вниз, чтобы определить вероятность наличия у пациента пораженных лимфатических узлов. IPСА — initial prostate-specific antigen, LNI (lymph node involvement) — поражение лимфатических узлов. Перепечатано из источника [410] с разрешения Elsevier. В оригинальном тексте руководства TRIPOD приведен рисунок, не подходящий под представленное в Примечании к этому рисунку описание. В настоящем переводе он заменен на рисунок, заимствованный из цитируемого авторами руководства источника [410] (Прим. ред.).

Note. Nomogram for prediction of positive lymph nodes among patients who underwent a standard pelvic lymph node dissection. Instructions: Locate the patient's pretreatment prostate-specific antigen (PSA) on the initial PSA (IPSA) axis. Draw a line straight upward to the point's axis to determine how many points toward the probability of positive lymph nodes the patient receives for his PSA. Repeat the process for each variable. Sum the points achieved for each of the predictors. Locate the final sum on the Total Points axis. Draw a line straight down to find the patient's probability of having positive lymph nodes. IPSA — initial prostate-specific antigen, LNI — lymph node involvement. Reprinted from reference [410], with permission from Elsevier. The original TRIPOD manual contains a figure that does not fit the description given in the note to this figure. In this translation, it has been replaced with the figure borrowed from the source cited by the authors of the manual [410] (Editor's note).

Примеры

См. рис. 8–10 и табл. 18.

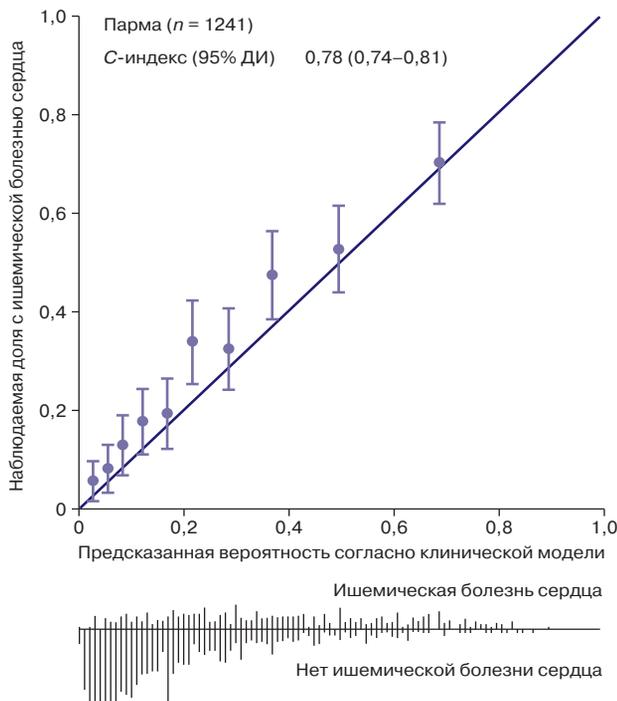
Пояснение

Все показатели эффективности, описанные в разделе «Методы» (пункт 10г), должны быть представлены и в разделе «Результаты», предпочтительно с указанием доверительных интервалов. В случае разработки или проверки нескольких моделей необходимо указать показатели эффективности для каждой из них. Для исследований по разработке моделей следует сообщать результаты внутренней проверки, включая любые показатели эффективности с поправкой на чрезмерный оптимизм (например, фактический и скорректированный с-индекс) (пункт 10б и вставка Е). Если предсказательная модель была упрощена (пункт 15б), следует описать эффективность (например, с-индекс) как оригинальной (например, представить полную регрессионную модель), так и упрощенной модели. Помимо количественной оценки, рекомендуется визуализировать различия характеристик предсказания между лицами с исходом и без него в графическом виде с использованием гистограммы, графика плотности распределения (*density plot*), точечной диаграммы (*dot plot*) [417]. Для логистических регрессионных моделей можно представить характеристическую

(ROC) кривую (*a receiveroperating characteristic curve*), но при условии четкого отображения на ней предсказываемых рисков. В противном случае этот график будет малоинформативным и ничего не даст в дополнение к с-индексу.

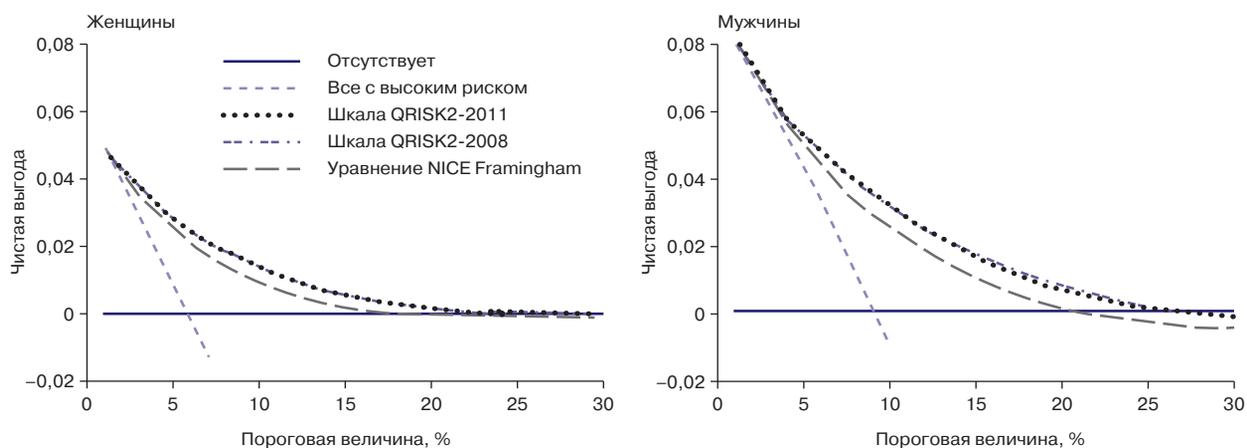
Мы разработали простую прогностическую модель для использования в местах оказания медицинской помощи. В нее включили самые сильные предикторы с теми же квадратичными и кубическими членами, которые присутствовали в полной модели, но с поправкой на введение транексамовой кислоты. Представили прогностическую модель в виде диаграммы, где эти предикторы представлены несколькими категориями и перекрестно табулируются. Категории были определены с учетом клинических и статистических критериев. Каждая ячейка диаграммы соответствует оценке риска для человека со значениями каждого предиктора в середине диапазона значений предиктора для этой ячейки. Ячейки диаграммы раскрашены в 4 цвета в соответствии с диапазонами вероятности смерти: < 6%, 6–20%, 21–50%, > 50%. Пороговые значения для этих диапазонов определили, исходя из отзывов потенциальных пользователей этой прогностической модели и предыдущих публикаций. ШКГ — шкала комы Глазго. Воспроизведено из источника [123] с разрешения BMJ Publishing Group.

Рис. 8. Пример рисунка. Калибровочная кривая с с-индексом и распределением предсказываемых вероятностей для отдельных лиц с исходом (ишемическая болезнь сердца) и без него
Fig. 8. Example figure. A calibration plot with c-statistic and distribution of the predicted probabilities for individuals with and without the outcome (coronary artery disease)



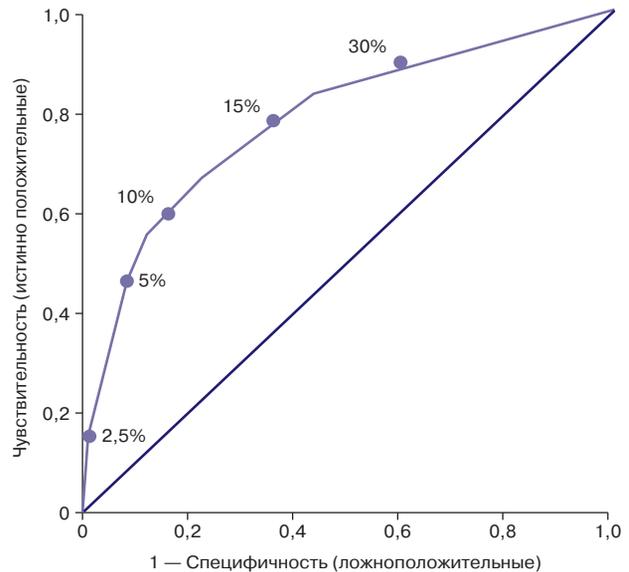
Примечание. Воспроизведено из источника [256] с разрешения BMJ Publishing Group.
Note. Reproduced from reference [256], with permission from BMJ Publishing Group.

Рис. 10. Пример рисунка. Анализ кривой принятия решений
Fig. 10. Example figure. A decision curve analysis



Примечание. На рисунке показаны кривые чистой выгоды для шкал QRISK2-2011, QRISK2-2008 и уравнения NICE Framingham, применимых к лицам в возрасте от 35 до 74 лет. При традиционном пороговом значении 20%, используемом для обозначения лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, чистая выгода от использования шкалы QRISK2-2011 для мужчин по сравнению с уравнением NICE Framingham заключается в выявлении дополнительных 5 случаев на 1000 человек без увеличения количества пациентов, получающих лечение без необходимости. Чистая выгода от использования шкалы QRISK2-2011 с пороговым значением 20% для женщин заключается в выявлении двух дополнительных случаев на 1000 человек по сравнению с неиспользованием какой-либо модели (или уравнения NICE Framingham). По-видимому, нет чистой выгоды от использования 20%-го порога для уравнения NICE Framingham для выявления женщин с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний в течение следующих 10 лет. NICE — National Institute for Health and Care Excellence. Воспроизведено из источника [117] с разрешения BMJ Publishing Group.
Note. The figure displays the net benefit curves for QRISK2-2011, QRISK2-2008, and the NICE Framingham equation for people aged between 35 and 74 years. At the traditional threshold of 20% used to designate an individual at high risk of developing cardiovascular disease, the net benefit of QRISK2-2011 for men is that the model identified five more cases per 1000 without increasing the number treated unnecessarily when compared with the NICE Framingham equation. For women the net benefit of using QRISK2-2011 at a 20% threshold identified two more cases per 1000 compared with not using any model (or the NICE Framingham equation). There seems to be no net benefit in using the 20% threshold for the NICE Framingham equation for identifying women who are at an increased risk of developing cardiovascular disease over the next 10 years. NICE = National Institute for Health and Care Excellence. Reproduced from reference 117, with permission from BMJ Publishing Group.

Рис. 9. Пример рисунка. Характеристическая кривая с отметками предсказываемых рисков
Fig. 9. Example figure. A receiver-operating characteristic curve, with predicted risks labelled on the curve



Примечание. Характеристическая кривая для риска пневмонии... На графике показаны чувствительность и специфичность нескольких пороговых значений риска предсказательной модели. Воспроизведено из источника [416] с разрешения BMJ Publishing Group.
Note. Receiver operating characteristic curve for risk of pneumonia... Sensitivity and specificity of several risk thresholds of the prediction model are plotted. Reproduced from reference [416], with permission from BMJ Publishing Group.

Таблица 18. Пример таблицы реклассификации (с индексом реклассификации (*Net Reclassification Improvement*) и 95% ДИ) для базовой и расширенной моделей с использованием одинакового порога вероятности*

Table 18. Example of a Reclassification Table (With Net Reclassification Improvement and 95% CI) for a Basic and Extended Diagnostic Model Using a Single Probability Threshold*

ТГВ присутствует (n = 416)		Модель 2 с D-димером		
Модель 1 без D-димера	≤ 25	> 25		Всего
≤ 25	92	123		215
> 25	26	175		201
Всего	118	298		416

ТГВ отсутствует (n = 1670)		Модель 2 с D-димером		
Модель 1 без D-димера	≤ 25	> 25		Всего
≤ 25	1223	116		1339
> 25	227	104		331
Всего	1450	220		1670

Примечание. ТГВ — тромбоз глубоких вен. Заимствовано из источника [367]. <*> — увеличение индекса реклассификации при добавлении теста D-димера к комбинации данных анамнеза и осмотра с использованием показанных значений... составило: $(0,30 - 0,06) - (0,07 - 0,14) = 0,31$ (95% ДИ 0,24–0,36).

Note. DVT (ТГВ) — deep venous thrombosis. From reference [367]. <*> — the net reclassification improvement for addition of D-Dimer assay to the combination of history and physical examination results with the use of the numbers shown ... was: $(0.30-0.06) - (0.07-0.14) = 0.31$ (95% CI, 0.24–0.36).

Если разработано несколько моделей (например, базовая и расширенная) [418]), или если их оценивали на основе одного и того же набора данных, то можно сравнить их эффективность с помощью статистического метода, учитывающего тот факт, что модели были разработаны или проверены на тех же данных [334, 335, 419].

Если был рассчитан NRI (индекс реклассификации, *net reclassification improvement* — сумма долей правильно реклассифицированных наблюдений с наступившим и ненаступившим исходом. — *Прим. ред.*), то, принимая во внимание предостережения, описанные в пункте 10г, для оценки пользы добавления к существующей модели нового предиктора, авторы должны представить компоненты индекса, рассчитанные для наблюдений наступившего и ненаступившего исхода [339], а также суммарный показатель [351, 357, 420, 421].

Аналитические показатели, используемые для принятия решений, такие как чистая выгода (*net benefit*) или относительная полезность (*relative utility*), обычно представляют графически, а не в виде одной числовой оценки [361–363, 422]. Ось x в таких графиках представляет предпочтения пациента или клинициста (например, минимальную вероятность рака, при которой пациент выберет биопсию [138], или число пациентов, которых врач готов лечить, чтобы предотвратить одно сердечно-сосудистое событие [117]). Диапазон оси x в общем случае следует выбирать так, чтобы он представлял разброс значений показателя, наблюдаемый в обычных условиях. Например, кажется неоправданным включение 80% в качестве порогового значения для принятия решения о проведении биопсии для обнаружения рака простаты, поскольку в этом случае предполагается, что некоторые пациенты откажутся от биопсии при 75%-й вероятности рака.

Ось y (чистая выгода) отображает разницу между количеством истинно положительных и ложноположительных результатов, взвешенную с учетом коэффициента, который дает стоимость ложноположительного результата по сравнению с ложноотрицательным, например (рис. 10) (В оригинальном тексте руководства TRIPOD указан рису-

нок под номером 18, однако в руководстве нет рисунка с таким номером. По смыслу, речь идет о рисунке № 10. — *Прим. ред.*), если две модели, сравниваемые при определенном пороговом значении, имеют разницу по показателю чистой выгоды 0,005 (т.е. модель A (QRISK2-2011) минус модель B (NICE Framingham)), это означает чистое увеличение истинно положительных результатов, т.е. при использовании модели A выявляется еще 5 истинно положительных результатов на 1000 человек без увеличения количества ложноположительных результатов.

При графическом представлении аналитических показателей принятия решений не следует отводить большую часть графика потерям чистой выгоды (*negative net benefit*). Кривые должны быть сглажены; если размер выборки небольшой, исследователи могут либо применить метод статистического сглаживания, либо считать чистую выгоду с более широкими интервалами (например, каждые 5%).

Обновление модели

Пункт 17. Если применимо, сообщите результаты любого обновления модели (т.е. состава модели, условий ее применения, характеристик эффективности) (П).

«Для повторно откалиброванных моделей все коэффициенты регрессии умножили на угловой коэффициент (*slope*) калибровочной модели (0,65 для мужчин и 0,63 для женщин). Свободный коэффициент (*intercept*) был скорректирован путем умножения исходного значения на калибровочный угловой коэффициент (*calibration slope*) и добавления соответствующего свободного коэффициента калибровочной модели (–0,66 для мужчин и –0,36 для женщин). С целью обновления моделей дополнительно скорректировали коэффициенты регрессии предикторов, имевших дополнительную ценность для повторно откалиброванной модели. Для мужчин коэффициенты регрессии дополнительно корректировали с учетом предикторов отстранения (от донорства. — *Прим. ред.*) во время предыдущего визита, времени с предыдущего визита, разницы концентраций гемоглобина (между визитами. —

Прим. ред.) и фактора сезонности, для женщин — с учетом отстранения (от донорства. — Прим. ред.) во время предыдущего визита и разницы концентраций гемоглобина... доступны в качестве вспомогательной информации в онлайн-версии настоящей статьи для построения точных формул откалиброванных и пересмотренных моделей с целью оценки риска отстранения от донорства на основании значений концентрации гемоглобина [370].» (Диагностика; Обновление модели; Логистический.)

«Ошибки в калибровке, допущенные при применении первого подхода, послужили причиной повторной калибровки. Мы получили равномерный коэффициент сжатия (*uniform shrinkage factor*), когда использовали $\text{logit}(P(Y = 1)) = a + b \times \text{logit}(p)$ для второго подхода. Мы получили оценки $a = -1,20$ и $b = 0,11$, что свидетельствует о сильном сжатии [368]». (Диагностика; Обновление модели; Логистический.)

«Показатели эффективности оригинальной клинической предсказательной модели по сравнению с другими моделями, расширенными за счет включения генетических переменных, отобранных методом лассо, представлены в табл. 3. Для проверки согласованности двух моделей выполняли тесты отношения правдоподобия. Площадь под кривой (AUC) в оригинальной клинической модели составляла 0,856. Добавление ОНП (однонуклеотидные полиморфизмы) *TLR4* к клинической модели привело к небольшому уменьшению AUC, а добавление данных о полиморфизме *TLR9-1237* — к небольшому увеличению AUC до 0,861, хотя это изменение не было значимым ($p = 0,570$). Использование данных о полиморфизмах *NOD2* также не улучшило модель [423].» (Прогнозирование; Обновление модели; Логистический.)

Пояснение

Эффективность существующей модели на новом наборе данных часто ниже, чем на оригинальных данных, использованных для разработки этой модели. По этой причине исследователи могут обновлять или повторно калибровать существующую модель одним из нескольких способов, описанных выше (табл. 3 и пункт 10d). Если предсказательная модель была обновлена, исходя из результатов проверочного исследования, то авторы должны сообщить обо всех аспектах модели, которые были изменены. В зависимости от метода обновления (табл. 3) это могут быть сведения о пересчитанном свободном коэффициенте, обновленных коэффициентах регрессии (например, с использованием углового коэффициента калибровочного графика оригинальной модели, определенного в проверочном наборе данных) или установленных коэффициентах регрессии модели при добавлении новых предикторов. Обновление модели в контексте регрессионных моделей Кокса является более сложным процессом [309, 373].

Обновленная модель — это, по сути, новая модель. Поэтому обновленные модели должны быть представлены также достаточно подробно, чтобы читатели могли делать предсказания для отдельных пациентов (пункты 15a и 15b) в последующих проверочных исследованиях или на практике. Также необходимо указать все показатели эффективности обновленных моделей (пункт 16).

Обсуждение Ограничения

Пункт 18. Обсудите любые ограничения исследования (например, нерепрезентативная выборка, недостаточное количество событий на один предиктор, отсутствующие данные) (Р; П).

Примеры

«Самое важное ограничение модели для предсказания длительного пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) — это ее сложность. Мы полагаем, что сложность обусловлена большим количеством факторов, определяющих длительность пребывания в ОИТ. Эта сложность требует использования автоматизированного сбора данных и выполнения необходимых расчетов. С учетом ограниченного доступа большинства медицинских учреждений к современным информационным технологиям это существенное препятствие к широкому применению модели на практике. По мере того как все больше учреждений включают электронные медицинские карты в свой процесс, модели, подобные описанной здесь, могут иметь большую ценность.

Наши результаты имеют ряд дополнительных ограничений. Во-первых, полезность модели, вероятно, ограничена территорией США из-за международных различий, влияющих на пребывание в ОИТ. Эти различия, вероятно, негативно повлияют на использование 5-х сут пребывания в ОИТ как порога для дальнейшего нахождения в отделении. Во-вторых, сбор физиологических данных в 1-е сут не учитывает влияние осложнений и ответа на терапию, хотя оценка эффектов этих явлений даже на 5-е сут также может быть преждевременной. Предыдущие исследования показали, что более половины осложнений в ОИТ возникают после 5-х сут пребывания в отделении. В-третьих, при всей своей сложности модель не учитывает дополнительные факторы, которые, как известно, влияют на длительность пребывания в ОИТ. К ним относятся нозокомиальная инфекция, отказ от реанимации, укомплектованность ОИТ врачами, паралич в ОИТ, практика седации в ОИТ. В-четвертых, самый большой недостаток модели — неточность в предсказании (до 2 сут) оставшегося времени пребывания в ОИТ. Мы предполагаем, что такая неточность объясняется задержкой выписки, чтобы избежать перевода в ночное время или выходные дни, а также частотой осложнений, возникающих на 6–8-е сут пребывания в отделении» [424]. (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

«Эта работа имеет ряд ограничений. Во-первых, оценки успеваемости резидентов по одной программе с единственной специальностью. Кроме того, в нашей программе рассмотрена лишь небольшая часть общей популяции студентов-медиков в США. Воспроизводимость наших результатов в других условиях и программах неизвестна. Во-вторых, для оценки успеваемости резидентов мы использовали субъективные общие критерии в сочетании с итоговыми оценками. Хотя межэкспертная надежность (*interrater reliability*) в нашем исследовании была высокой, «золотого стандарта» для оценки клинической успеваемости не существует, и лучший метод для этого остается предметом дискуссии. Наконец, показатель $r^2 = 0,22$ в нашем регрессионном анализе показывает, что большая часть дисперсии средних оценок успеваемости осталась необъясненной. Это может быть связано с ограниченной информацией в заявках на резидентуру о таких важных сферах, как лидерские качества, способность работать в команде и профессионализм» [425]. (Прогнозирование; Разработка.)

Пояснение

Даже самые лучшие исследования предсказательных моделей, вероятно, будут иметь множество ограничений, которые необходимо учитывать. Тем не менее во мно-

гих статьях, опубликованных даже в самых влиятельных журналах, не сообщается об ограничениях [426]. Более того, в исследованиях молекулярных диагностических маркеров часто можно наблюдать чрезмерно оптимистичную интерпретацию результатов без должного учета ограничений, вытекающих из дизайна и результатов исследования [158].

После публикации многие соавторы статьи отмечают, что напечатанное обсуждение не полностью отражает их точку зрения и не содержит ограничений и предостережений [427]. Тем не менее неоднократно утверждалось, что явное признание ограничений является одним из ключевых аспектов научной работы и наиболее ценной частью обсуждения научной статьи [428, 429]. Признание ограничений усиливает, а не ослабляет исследование.

Ограничения необходимо рассматривать в перспективе, и следует приложить усилия, чтобы охарактеризовать влияние, которое может оказать каждая отдельная проблема на результаты исследования. В некоторых случаях такое влияние может быть слишком неопределенным, и его последствия практически невозможно оценить. В других ситуациях направление систематической ошибки можно с уверенностью предсказать, а ее эффект — достоверно оценить.

Ограничения могут относиться к любому аспекту дизайна исследования, его проведения или анализа данных. Они могут быть обусловлены [430], но не ограничиваются типами исследуемых популяций, выбором участников (репрезентативность), выбором предикторов, надежностью определений и процедур, используемых при сборе данных о предикторах и исходах, размером выборки (особенно в сравнении со сложностью и количеством исследуемых предикторов и исходов), длительностью последующего наблюдения и методами регистрации исходов, многочисленностью анализов, отсутствующими данными, переобучением (*overfitting*), особенностями внутренней проверки модели и разницей между когортами для разработки и проверки модели (если применимо). Следует обсудить, повлияли ли ограничения на разработку модели и/или результаты ее проверки, и каким может быть их общее влияние на достоверность (*credibility*), применимость (*applicability*) и обобщаемость (*generalizability*) многофакторной модели.

Например, если в исследовании не учитывались хорошо известные предикторы, об этом необходимо сообщить и перечислить их. При этом следует уточнить, нужно ли учитывать эти предикторы в будущих исследованиях или на практике, или же включенные в модель предикторы содержат достаточно информации от пропущенных предикторов. Если же авторы предполагают, что полученные оценки будут неточными (чрезмерно оптимистичными), об этом также необходимо сообщить и уточнить, насколько серьезными будут связанные с этим проблемы, насколько завышенными будут показатели эффективности модели; должно ли это повлиять на решение о дальнейшем применении модели на практике, или потребуются отсрочка для ее последующей проверки, обновления (включая повторную калибровку; пункты 10д и 17) или реализации стратегии непрерывного совершенствования (например, шкала QRISK2 [117, 431–433]), что сняло бы эти опасения.

В работах, в которых модель разрабатывается для одной популяции без какой-либо проверки в другой, отсутствие внешней проверки следует упомянуть по умолчанию как серьезное ограничение, помимо любых других ограничений, которые могут существовать.

Интерпретация результатов

Пункт 19а. В случае проверочного исследования обсудите полученные результаты с упоминанием характеристик оригинальной модели, а также характеристик, полученных с использованием любых других проверочных данных (П).

Пример

«Шкала ABCD2 — результат совместных усилий команд под руководством Johnston и Rothwell, которые объединили два независимых набора данных для получения клинических сведений о высоком риске последующего инсульта. Набор данных команды Rothwell был небольшим, составлен из числа пациентов, направленных врачами первичного звена здравоохранения, и включал предикторные переменные, оцененные неврологом спустя 1–3 сут. Набор данных команды Johnston был получен из ретроспективного исследования с участием пациентов из Калифорнии, перенесших транзиторную ишемическую атаку.

Последующие исследования шкалы ABCD2 либо были ретроспективными, либо исследованиями, в которых использовалась информация из баз данных. Ong и соавт. установили, что чувствительность шкалы в определении развития инсульта в течение семи дней составляет 96,6% для оценок более 2 баллов, однако в этом случае в группу высокого риска были отнесены 83,6% пациентов. Fothergill и соавт. ретроспективно проанализировали регистр данных 284 пациентов и обнаружили, что при пороговом значении менее 4 баллов были пропущены 4 из 36 инсультов, наступивших в течение 7 сут. Asimos и соавт. ретроспективно рассчитали баллы по шкале ABCD2 на основе существующей базы данных, но при этом оценка риска не была выполнена для 37% пациентов, включая 154 из 373 пациентов, у которых в течение 7 последующих суток наступил инсульт. Sheehan и соавт. обнаружили, что шкала ABCD2 хорошо различает пациентов с транзиторной ишемической атакой или малым инсультом по сравнению с пациентами с преходящими неврологическими нарушениями, вызванными другими состояниями, но они не оценивали предсказательную точность (*predictive accuracy*) оценки риска последующего инсульта. Tsvigoulis и соавт. поддержали использование 2 баллов по шкале ABCD2 как порогового значения для определения высокого риска на основании результатов небольшого проспективного исследования с участием пациентов, которые перенесли транзиторную ишемическую атаку и были госпитализированы. Систематический обзор, выполненный Giles и Rothwell, показал, что объединенная оценка AUC составляет 0,72 (95% ДИ 0,63–0,82) для всех исследований, соответствующих критериям поиска, и 0,69 (95% ДИ 0,64–0,74) — после исключения исследований, в которых шкала была разработана. В нашем исследовании величина AUC находится в нижней части доверительного интервала этих результатов, приближаясь к 0,5» [434]. (Прогнозирование.)

Пояснение

Если в исследовании представлены результаты проверки существующей модели, авторы должны обсудить, идентична ли проверенная модель той, которая была разработана ранее, а если между ними есть какие-либо отличия, необходимо объяснить их (пункт 12). Должны быть обсуждены характеристики модели, зафиксированные в проверочном исследовании, в том числе в контексте характеристик этой модели, описанных в оригинальном

исследовании, в котором модель была разработана. Следует выделить основные результаты, а также любые систематические ошибки, которые могли повлиять на результаты сравнения. Если проверочное исследование демонстрирует другие (обычно худшие) показатели эффективности, следует обсудить причины. Например, ими могут быть различия характеристик групп исследований, определений или методов измерения предикторов и исходов, а также времени последующего наблюдения (если применимо). Если с использованием одного набора данных проверяют несколько моделей, т.е. проводят так называемую сравнительную проверку (*comparative validation*), следует, опять же, выделить основные результаты и указать на систематические ошибки, которые могли повлиять на результаты сравнения [47, 48].

Пункт 19б. Обсудите результаты с учетом целей, ограничений, результатов схожих исследований и других актуальных сведений (Р; П).

Пример

«Наши модели, основанные на демографических данных и лабораторных маркерах тяжести ХБП (хроническое заболевание почек. — *Прим. авт.*), предназначены для предсказания риска развития почечной недостаточности. Подобно исследователям из Kaiser Permanente и группы исследования RENAAL, мы обнаружили, что более быстрое прогрессирование ХБП с развитием почечной недостаточности предсказывают более низкая расчетная СКФ (скорость клубочковой фильтрации. — *Прим. авт.*), высокая альбуминурия, молодой возраст и мужской пол. Кроме того, более высокий риск почечной недостаточности предсказывают, а также повышают прогностическую значимость СКФ и альбуминурии низкие концентрации альбумина в сыворотке, кальция и бикарбоната, а также высокая концентрация фосфата в сыворотке. Эти маркеры позволяют более точно оценить фактическую СКФ или могут отражать нарушения канальцевой функции почек или лежащие в их основе воспаление или недостаточность питания. Хотя связь этих лабораторных маркеров с прогрессированием ХБП уже была описана, мы объединили все имеющиеся сведения в едином уравнении риска (калькулятор риска и табл. 5, а также мобильное приложение доступны на сайте www.qxmd.com/Kidney-Failure-RiskEquation). Кроме того, мы не обнаружили улучшения показателей эффективности модели при добавлении к ней анамнестических сведений (наличие диабета и гипертензии), а также результатов медицинского осмотра (систолическое и диастолическое артериальное давление, масса тела). Хотя эти переменные, несомненно, имеют важное значение для диагностики и лечения ХБП, отсутствие улучшений в эффективности модели можно объяснить высокой распрямленностью этих состояний при ХБП и неточностями в определении тяжести заболевания после того, как уже были учтены расчетная СКФ и уровень альбуминурии» [261]. (Прогнозирование; Разработка; Проверка.)

Пояснение

Интерпретация результатов исследования помещает находки авторов в контекст других свидетельств — ранее проведенных схожих исследований той же многофакторной модели или разных моделей с тем же или схожим исходом или других свидетельств, которые могут считаться уместными. Обычно существует множество других предсказательных моделей, которые служат тем же или схожим целям. Например, только за один год опублико-

ваны данные по 240 оценкам 118 различных инструментов предсказания одной только смертности [65].

При наличии множества доступных предсказательных моделей для одной целевой популяции или одинаковых исходов было бы полезно систематически сопоставлять имеющуюся модель с ранее разработанными для определения сильных и слабых сторон новой модели. В идеале такое сравнение выполняется на основе систематического обзора предыдущих исследований, если таковой проводился [47, 48, 435]. В противном случае авторам необходимо рассмотреть возможность проведения по крайней мере неформального обзора предыдущих свидетельств и обсудить основные исследования, которые могут конкурировать с текущей работой, с точки зрения убедительности полученных результатов и плана действий для дальнейших проверочных исследований или применения модели на практике. Также полезно прокомментировать отличия в построении моделей, изучаемых предикторах, целевой популяции и условиях применения модели, а также эффективности и значимости проверочного процесса. На интерпретацию результатов также могут влиять дополнительные соображения, в том числе ограничения исследования (пункт 18), были ли достигнуты первоначальные цели исследования и если нет, то почему; а также перспективы использования предложенной модели в различных условиях, ожидания от ее внедрения в медицинскую практику.

В некоторых случаях может быть интересно рассмотреть другие уместные свидетельства. Например, это могут быть данные о биологической обоснованности (*biological plausibility*) использования предикторов, включенных в модель, или другие данные, которые могут дать представление о том, почему некоторые предикторы особенно важны для модели. Эмпирическое исследование показывает, что авторы, как правило, крайне непоследовательны в обсуждении биологических оснований, поддерживающих включение конкретных предикторов в модели [436]. Следует приложить усилия, чтобы высказать сбалансированное суждение и обсудить как поддерживающие, так и опровергающие свидетельства при наличии таковых.

Применение

Пункт 20. Обсудите потенциал клинического использования модели и значение для будущих исследований (Р; П).

Примеры

«Вероятность заболевания гриппом зависит от исходной вероятности возникновения гриппа в популяции, результатов клинического обследования и, возможно, результатов экспресс-тестов (*point of care tests*) для диагностики гриппа. Мы определяли вероятность заболевания гриппом в течение каждого сезона на основе данных Центров по контролю и профилактике заболеваний (Федеральное агентство, США. — *Прим. ред.*). Недавний систематический обзор показал, что экспресс-тесты для диагностики сезонного гриппа имеют чувствительность примерно 72% и точность (*accuracy*) 96%. Используя эти данные о сезонной вероятности и точности тестов при отношении правдоподобия (*likelihood ratios*) для оценки гриппа, равном 1, пороговом значении выполнения/ невыполнения теста, равном 10%, и выполнения теста / начала лечения, равном 50%, мы обобщили применяемый подход к оценке пациентов с подозрением на грипп в табл. 5. В пик сезонной эпидемии гриппа врачи, желающие ограничить использование противогриппозных пре-

паратов, должны рассмотреть целесообразность экспресс-тестирования даже у пациентов с высоким риском заболевания. Для пациентов с высоким риском осложнений необходимо рассмотреть необходимость проведения эмпирической терапии» [181]. (Диагностика; Разработка; Проверка; Клиническое использование.)

«Для дальнейшей оценки этих результатов необходимо решить ряд вопросов. Во-первых, хотя в исследовании, из которого были получены данные, были включены амбулаторные пациенты, для этих анализов мы намеренно ограничили выборку исследования стационарными пациентами, так как частота случаев ПОТР (послеоперационная тошнота и рвота. — Прим. авт.) среди амбулаторных пациентов была значительно ниже (34%) и потому что выполнялись различные типы хирургических вмешательств (например, не было операций на брюшной полости). Соответственно, наши результаты должны распространяться в первую очередь на стационарных больных. Следует отметить, что в настоящее время не существует правил, которые были бы разработаны как для стационарных, так и для амбулаторных пациентов. Это все еще предмет для будущих исследований, особенно с учетом увеличения объемов амбулаторной хирургии» [437]. (Прогнозирование; Дополнительное значение; Клиническое использование.)

«Наше исследование имело несколько ограничений, которые следует признать. Мы объединили данные из двух разных популяций с несколько разными критериями включения, хотя итоговый набор данных имеет преимущество в большей обобщаемости (*generalizability*), поскольку он включает пациентов из двух стран, отобранных в течение двух разных эпидемиологических (по гриппу) сезонов, и имеет общую претестовую вероятность, типичную для сезона гриппа. Кроме того, сбор данных был ограничен взрослыми, поэтому неясно, применимы ли эти результаты к пациентам младшего возраста. Несмотря на простоту, подсчет баллов для оценки риска может быть слишком сложным для запоминания. В связи с этим может помочь программирование, реализованное в виде приложения для смартфонов или работы в сети Интернет» [181]. (Диагностика; Разработка; Проверка; Ограничения; Значение для будущих исследований.)

Пояснение

В разделе «Обсуждение» авторы могут и должны обсудить последствия проведенного исследования на нескольких уровнях. Предсказательные модели могут быть использованы с разными целями. В пункте 3а (актуальность и обоснование модели) исследователям предлагается описать их для своих моделей. «Обсуждение» — это тот раздел рукописи, где авторы могут обсудить потенциал клинического применения модели, исходя из полученных результатов исследования. Очевидно, что для недавно разработанных моделей может быть сложнее формально обсудить их применение на практике, поскольку следующим логическим шагом должно быть проведение проверочных исследований. Безусловно, авторам не следует рекомендовать применение модели, основываясь лишь на результатах первоначального исследования, в котором модель разрабатывалась.

Точно так же клинические руководства не должны рекомендовать использование непроверенных предсказательных моделей. Более того, клинические рекомендации должны быть основаны на наличии и синтезе свидетельств точности модели, проверенной на данных других участников и, следовательно, на воспроизводимости результатов модели в других условиях.

Следует подчеркнуть, что проверочные исследования на внешних (независимых) данных (*external model-validation studies*), даже проспективные, не показывают степень влияния моделей на принятие медицинских решений или важные для здоровья исходы. Влияние на принятие решений, поведение врача и исходы пациентов можно оценить только в сравнительных (предпочтительно рандомизированных [438–440]), а не проверочных исследованиях с единственной когортой [20, 28, 33]. К сожалению, проверочные исследования на внешних данных проводятся редко, не говоря уже об исследованиях влияния моделей (*model-impact studies*) [441, 442].

Отвечая на вопрос о применимости результатов исследования, следует обсудить условия применения (учреждения первичной помощи, больницы), географическое положение, возраст, пол и клинические особенности медицинской проблемы, предсказание которой выполняется. Также следует уделить внимание тому, как (прогностическое) правило можно применить. Например, предназначена ли проверенная диагностическая модель для подтверждения или исключения заболевания, какие пороговые значения предсказательного правила могут быть использованы для достижения каждой цели и каковы возможные последствия применения модели (дальнейшие обследования, ложноположительные или ложноотрицательные результаты).

Помимо обсуждения возможных прямых последствий, авторы могут представить конкретные предложения по проведению дальнейших исследований с учетом ограничений настоящего исследования, уделяя внимание таким вопросам, как необходимость проверки новой модели в другом наборе данных, эффективность разработанного правила для достижения первоначально заявленных целей (включая потенциальную полезность других предикторов), выбор пороговых значений для определения клинической тактики, проблемы практического применения.

Другие сведения

Дополнительная информация

Пункт 21. Предоставьте информацию о доступности дополнительных материалов, таких как протокол исследования, веб-калькулятор и наборы данных (Р; П).

Примеры

«Дизайн и методы исследования RISK-PCI были ранее опубликованы [ссылка]. Вкратце: RISK-PCI — это наблюдательное (*observational*) продольное (*longitudinal*) когортное одноцентровое исследование, специально спланированное с целью разработки и проверки точной модели риска для предсказания основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после ЧКВ (чрескожное коронарное вмешательство. — Прим. авт.) у пациентов, предварительно получавших клопидогрел в дозе 600 мг. Пациенты были набраны в период с февраля 2006 по декабрь 2009 г. От каждого пациента получено информированное согласие. Протокол исследования соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации. Он был одобрен локальным комитетом по этике исследований и зарегистрирован в Регистре текущих контролируемых исследований — ISRCTN83474650 (www.controlled-trials.com/ISRCTN83474650)» [443]. (Прогнозирование; Разработка.)

«Удобные в пользовании калькуляторы для оценки рисков по шкале Reynolds для мужчин и женщин имеются в свободном доступе на сайте www.reynoldsriskscore.org» [444]. (Прогнозирование; Дополнительное значение.)

«Открытые исходные коды для подсчета баллов по шкале QFracture доступны на сайте www.qfracture.org под лицензией GNU lesser general public licence, версия 3» [315]. (Прогнозирование; Проверка.)

Пояснение

Все исследования с участием людей должны проводиться в соответствии с протоколом [445, 446]. Протокол исследования, проводимого с целью разработки предсказательной модели, должен начинаться с четко сформулированной цели, за которой следуют информация о дизайне исследования, описание предикторов и исхода, план статистического анализа. Исследования по разработке или проверке предсказательных моделей только выиграют от тщательного подготовленного и подробного протокола, составленного до начала проведения анализа. Такие протоколы периодически публикуются [447–464]. Сведения, изложенные в опубликованных протоколах, позволяют читателям сравнить то, что было запланировано, с тем, что было фактически сделано. Если протокол не был опубликован, мы рекомендуем авторам подавать протокол исследования в журнал вместе с рукописью и по возможности представить его вместе с опубликованной статьей в виде электронного (онлайн) приложения, что поможет рецензентам оценить опубликованный отчет.

Для использования модели в повседневной практике или в дальнейших исследованиях необходимо сообщать достаточно подробные сведения о ней (пункты 15а, 15б и 16), чтобы можно было делать предсказания вероятности для отдельных лиц, а исследователям — проверять и обновлять предсказательную модель. Кроме того, авторам рекомендуется представить подробную информацию о том, как получить доступ к разработанным веб-калькуляторам и автономным приложениям, например, для электронных устройств, таких как планшеты (например, www.outcomes-umassmed.org/GRACE/). В редких случаях, когда описание предсказания является слишком сложным для включения со всеми подробностями в опубликованный отчет (или в приложение) или если модель должна постоянно обновляться (например, QRISK2 [139]), необходимо представить подробную информацию о том, где можно получить полный доступ к исходному компьютерному коду для расчета предсказания.

В последнее время растет понимание того, что наборы данных и компьютерные коды по возможности должны быть общедоступными. Это необходимо для воспроизведения выполненного анализа [27, 465–467], а также для того, чтобы данные отдельных участников можно было объединить для метаанализа [468–473]. В помощь авторам было разработано руководство по подготовке сырых клинических данных (*raw clinical data*) и обмену ими с другими учеными [271]. В образцовом исследовании, проведенном Marchionni и соавт. [474], представлен прототип шаблона для воспроизводимой разработки прогностической модели, демонстрирующий возможность соблюдения принципа прозрачности всего процесса. Если возможно, авторы должны предоставить подробную информацию о доступе к исходному коду, используемому для анализа данных.

В настоящее время не существует обязательного требования о регистрации наблюдательных исследований. Эту идею поддержали многие [475–478], но были и те, кто возражал [479–481]. Во многих регистрах клинических исследований, включая ClinicalTrials.gov, прямо указано, что наблюдательные исследования могут быть зарегистрированы [482]. Несмотря на очевидные

трудности, связанные с подробным предварительным планированием некоторых типов наблюдательных исследований, (проспективные) исследования, в ходе которых собирают данные о новых участниках с целью разработки или проверки предсказательной модели, не должны вызывать подобных опасений [476].

Финансирование

Пункт 22. Укажите источник финансирования и роль спонсоров в настоящем исследовании (Р; П).

Примеры

«Проект Reynolds Risk Score был поддержан исследовательскими грантами от Donald W. Reynolds Foundation (Лас-Вегас, штат Невада). Дополнительное финансирование получено от Doris Duke Charitable Foundation (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк) и Leducq Foundation (Париж, Франция). Исследование Women's Health Study выполнено при поддержке National Heart, Lung, and Blood Institute и National Cancer Institute (Бетесда, штат Мэриленд)» [208]. (Прогнозирование; Разработка.)

«Анализ данных частично выполнен при поддержке Clinical and Translational Service Center при Weill Cornell Medical College. Спонсоры не влияли на планирование нашего анализа, его интерпретацию и решение о направлении рукописи для публикации» [380]. (Диагностика; Разработка; Проверка.)

Пояснение

Предсказательные исследования, в том числе проспективные, как правило, получают финансирование в незначительном объеме или не получают его вовсе, что, как предполагается, способствует появлению большего количества исследований низкого качества. Многие из них проводятся без какой-либо экспертной оценки на этапе планирования, когда обычно запрашивается финансирование [472].

Авторы должны раскрывать все источники финансирования, полученного для исследования, и указывать роль спонсора в планировании, проведении, анализе и представлении результатов исследования. Если спонсоры не участвовали в этом, об этом также необходимо сообщить. Точно так же если исследование не получило внешнего финансирования, авторы должны четко заявить об этом. Для моделей, включенных в клинические руководства, важно показать потенциальные финансовые и другие конфликты интересов всех участников разработки таких руководств, а не только тех, кто разрабатывал предсказательные модели [316, 483, 484].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования, посвященные предсказательным моделям, многочисленны, а количество публикаций, описывающих разработку, проверку, обновление или расширение предсказательных моделей, не уменьшается. Руководство TRIPOD призвано предоставить полезные рекомендации по составлению отчетов об исследованиях по разработке или проверке (без обновления или с ним) одной или более предсказательных моделей для диагностических либо прогностических целей. Только при полной и прозрачной отчетности можно выявить сильные и слабые стороны исследования, что облегчит его интерпретацию и сделает его пригодным для использования [485–487]. Полная отчетность лежит в основе будущих исследований предсказательных моделей, в частности, позволяя исследователям проверять и сравнивать существующие модели. Полная отчетность также может

способствовать принятию и внедрению проверенных предсказательных моделей для использования в повседневной практике. Руководство TRIPOD будет полезным для рецензентов и редакторов журналов при оценке статей об исследованиях, посвященных предсказательным моделям. TRIPOD также может помочь при планировании, проведении и анализе исследований предсказательных моделей.

TRIPOD разработаны междисциплинарной группой из 24 экспертов, включая тех, кто принимал участие в разработке публикационных стандартов CONSORT [96], STROBE [97, 99], PRISMA [488], REMARK [98], GRIPS [101], STREGA [489], STARD [100], ARRIVE [490], CARE [491]. Используя этот коллективный опыт разработки руководств на основе консенсуса с экспертным знанием предмета, мы придерживались рекомендаций по разработке публикационных стандартов [113]. Мы обосновали и подробно обсудили каждый пункт контрольного перечня и привели наглядные примеры хорошей отчетности. По возможности мы ссылались на соответствующие эмпирические данные из обзоров публикаций. Кроме того, мы включили несколько блоков для дополнительного обсуждения основных вопросов разработки и проверки предсказательных моделей.

Некоторые могут возразить, что TRIPOD увеличит нагрузку на авторов, рецензентов и журналы. Мы же считаем, что использование TRIPOD, вероятно, сократит время рецензирования, уменьшит количество запросов на исправления и поможет обеспечить объективный процесс рецензирования [108]. Пункты, включенные в контрольный перечень, отражают многочисленные дискуссии, направленные на достижение консенсуса в отношении минимального объема информации, которую необходимо представить, чтобы обеспечить информированную оценку качества исследования, рисков систематической ошибки и клинической значимости, а также сделать возможным использование результатов [532].

Существует ошибочное мнение о том, что публикационные руководства ограничивают творческий подход исследователей. TRIPOD, как и другие публикационные руководства, не содержит указаний, как проводить анализ, а скорее описывает, как следует представлять его результаты.

Наконец, руководство TRIPOD следует рассматривать как развивающийся документ, требующий постоянной оценки и, если необходимо, уточнений, поскольку методология исследований предсказательных моделей продолжает развиваться. На веб-сайте TRIPOD (www.tripod-statement.org) будет форум для обсуждения, предложений по совершенствованию контрольного перечня и настоящего документа с пояснениями и уточнениями, а также дополнительной информацией, касающейся исследований предсказательных моделей. Мы также планируем поощрять перевод контрольного списка на другие языки и планируем размещать их на нашем веб-сайте. Объявления и информация, касающиеся TRIPOD, будут доступны на странице руководства в Twitter (@TRIPODStatement). TRIPOD также будет связан с библиотекой EQUATOR Network и будет продвигаться ею с целью повышения качества и прозрачности отчетности об исследованиях в области здравоохранения (www.equator-network.org).

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Данная статья является переводом на русский язык. Оригинальная статья опубликована в *Annals of Internal Medicine*. 2015;162(1):W1–W73. doi: <https://doi.org/10.7326/M14-0698>. Перевод и повтор-

ная публикация осуществлены с разрешения правообладателя. Перевод и научное редактирование выполнены д.м.н. Р.Т. Сайгитовым. Перевод впервые опубликован в *Digital Diagnostics* [533].

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

При участии Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht (Утрехт, Нидерланды); Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Botnar Research Centre, University of Oxford (Оxford, Великобритания); Stanford Prevention Research Center, School of Medicine, School of Humanities and Sciences, and Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University (Стэнфорд, Калифорния); Screening and Test Evaluation Program (STEP), School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney (Сидней, Австралия); Erasmus MC-University Medical Center Rotterdam (Роттердам, Нидерланды); Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США); University of North Carolina at Chapel Hill (Чапел-Хилл, штат Северная Каролина, США).

ACKNOWLEDGEMENTS

From Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; Centre for Statistics in Medicine, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Botnar Research Centre, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; Stanford Prevention Research Center, School of Medicine, School of Humanities and Sciences, and Meta-Research Innovation Center at Stanford (METRICS), Stanford University, Stanford, California; Screening and Test Evaluation Program (STEP), School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia; Erasmus MC-University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, the Netherlands; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; and University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, North Carolina.

Разглашение сведений: с информацией можно ознакомиться на сайте www.acponline.org/authors/icmje/ConflictOfInterestForms.do?msNum=M14-0698.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Разработка контрольного перечня и рекомендаций выполнена без прямой спонсорской поддержки. Заседание в июне 2011 г. проведено при частичной поддержке National Institute for Health Research Senior Investigator Award во главе с доктором Altman, а также грантов со стороны Cancer Research UK (C5529) и Netherlands Organization for Scientific Research (ZONMW 918.10.615 и 91208004). Доктора Collins и Altman получили частичную финансовую поддержку со стороны Medical Research Council (G1100513). Доктор Altman является членом Medical Research Council Prognosis Research Strategy (PROGRESS) Partnership (G0902393/99558).

FINANCING SOURCE

There was no explicit funding for the development of this checklist and guidance document. The consensus meeting in June 2011 was partially funded by a National Institute for Health Research Senior Investigator Award held by Dr. Altman, Cancer Research UK (grant C5529), and the Netherlands Organization for Scientific Research (ZONMW 918.10.615 and 91208004). Drs. Collins and

Altman are funded in part by the Medical Research Council (grant G1100513). Dr. Altman is a member of the Medical Research Council Prognosis Research Strategy PROGRESS) Partnership (G0902393/99558).

Запросы на однократное переиздание: Karel G.M. Moons, PhD, Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, UMC Utrecht. Почтовый адрес: PO Box 85500, 3508 GA Utrecht, the Netherlands. E-mail: K.G.M.Moons@umcutrecht.nl

Вклад авторов: K.G.M. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, P. Macaskill, G.S. Collins — концепция и планирование. K.G.M. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, J.P.A. Ioannidis, P. Macaskill, E.W. Steyerberg, A.J. Vickers, D.F. Ransohoff, G.S. Collins — анализ и интерпретация данных. K.G.M. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, G.S. Collins — подготовка черновика статьи. K.G.M. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, J.P.A. Ioannidis, P. Macaskill, E.W. Steyerberg, A.J. Vickers, D.F. Ransohoff, G.S. Collins — критическая доработка статьи с внесением важного интеллектуального содержания. K.G.M. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, J.P.A. Ioannidis, P. Macaskill, E.W. Steyerberg, A.J. Vickers, D.F. Ransohoff, G.S. Collins — окончательное утверждение статьи. K.G.M. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, G.S. Collins — поиск материалов исследования или пациентов. K.G.M. Moons, D.G. Altman, J.B. Reitsma, P. Macaskill, E.W. Steyerberg, A.J. Vickers, G.S. Collins — статистическая экспертиза. K.G.M. Moons, D.G. Altman, G.S. Collins — получение финансирования. K.G.M. Moons, G.S. Collins — административная, техническая или логистическая поддержка. K.G.M. Moons, D.G. Altman, G.S. Collins — сбор и объединение данных.

Члены группы TRIPOD

Gary Collins (University of Oxford, Оксфорд, Великобритания); Douglas Altman (University of Oxford, Оксфорд, Великобритания); Karel Moons (University Medical Center Utrecht, Утрехт, Нидерланды); Johannes Reitsma (University Medical Center Utrecht, Утрехт, Нидерланды); Virginia Barbour (PLoS Medicine, Великобритания, Австралия); Nancy Cook (Division of Preventive Medicine, Brigham & Women's Hospital, Бостон, штат Массачусетс, США); Joris de Groot (University Medical Center Utrecht,

Утрехт, Нидерланды); Trish Groves (BMJ, Лондон, Великобритания); Frank Harrell Jr. (Vanderbilt University, Нашвилл, штат Теннесси, США); Harry Hemingway (University College London, Лондон, Великобритания); John Ioannidis (Stanford University, Стэнфорд, штат Калифорния, США); Michael W. Kattan (Cleveland Clinic, Кливленд, штат Огайо, США); André Knottnerus (Maastricht University, Маастрихт, Нидерланды, и Journal of Clinical Epidemiology); Petra Macaskill (University of Sydney, Сидней, Австралия); Susan Mallett (University of Oxford, Оксфорд, Великобритания); Cynthia Mulrow (Annals of Internal Medicine, American College of Physicians, Филадельфия, штат Пенсильвания, США); David Ransohoff (University of North Carolina at Chapel Hill, Чапел-Хилл, штат Северная Каролина, США); Richard Riley (University of Birmingham, Бирмингем, Великобритания); Peter Rothwell (University of Oxford, Оксфорд, Великобритания); Patrick Royston (Medical Research Council Clinical Trials Unit at University College London, Лондон, Великобритания); Willi Sauerbrei (University of Freiburg, Фрайбург, Германия); Ewout Steyerberg (University Medical Center Rotterdam, Роттердам, Нидерланды); Ian Stiell (University of Ottawa, Оттава, провинция Онтарио, Канада); Andrew Vickers (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США).

ORCID

Karel G.M. Moons

<https://orcid.org/0000-0003-2118-004X>

Douglas G. Altman

<https://orcid.org/0000-0002-7183-4083>

Johannes B. Reitsma

<https://orcid.org/0000-0003-4026-4345>

John P.A. Ioannidis

<https://orcid.org/0000-0003-3118-6859>

Petra Macaskill

<https://orcid.org/0000-0001-5879-6193>

Ewout W. Steyerberg

<https://orcid.org/0000-0002-7787-0122>

Andrew J. Vickers

<https://orcid.org/0000-0003-1525-6503>

David F. Ransohoff

<https://orcid.org/0000-0002-2200-039X>

Gary S. Collins

<https://orcid.org/0000-0002-2772-2316>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, et al. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ*. 2009;338:b375. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b375>
- Steyerberg EW. *Clinical Prediction Models: A Practical Approach to Development, Validation, and Updating*. New York: Springer; 2009.
- Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. *N Engl J Med*. 1985;313(13):793–799. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198509263131306>
- Dorresteijn JA, Visseren FL, Ridker PM, et al. Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*. 2011;343:d5888. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5888>
- Hayward RA, Kent DM, Vijan S, Hofer TP. Multivariable risk prediction can greatly enhance the statistical power of clinical trial subgroup analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2006;6:18. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-6-18>
- Kattan MW, Vickers AJ. Incorporating predictions of individual patient risk in clinical trials. *Urol Oncol*. 2004;22(4):348–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2004.04.012>
- Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. *JAMA*. 2007;298(10):1209–1212. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1209>
- Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001380. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001380>
- Steyerberg EW, Moons KG, van der Windt DA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001381. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001381>
- Royston P, Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: developing a prognostic model. *BMJ*. 2009;338:b604. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b604>
- Collins GS, Altman DG. Identifying patients with undetected renal tract cancer in primary care: an independent and external validation of Qcancer® (Renal) prediction model. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(2):115–120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.11.005>

12. 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)
13. Canet J, Gallart L, Gomar C, et al. Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1338–1350. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fc6e0a>
14. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:734–744; discussion 744–745. doi: <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043>
15. Schulze MB, Hoffmann K, Boeing H, et al. An accurate risk score based on anthropometric, dietary, and lifestyle factors to predict the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(3): 510–515. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2089>
16. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, et al. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 2009;338:b880. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b880>
17. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743–753. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579>
18. North RA, McCowan LM, Dekker GA, et al. Clinical risk prediction for pre-eclampsia in nulliparous women: development of model in international prospective cohort. *BMJ*. 2011;342:d1875. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d1875>
19. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KG. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ*. 2009; 338:b605. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b605>
20. Moons KG, Kengne AP, Grobbee DE, et al. Risk prediction models: II. External validation, model updating, and impact assessment. *Heart*. 2012;98(9):691–698. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301247>
21. Toll DB, Janssen KJ, Vergouwe Y, Moons KG. Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(11): 1085–1094. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.04.008>
22. Steyerberg EW, Pencina MJ, Lingsma HF, et al. Assessing the incremental value of diagnostic and prognostic markers: a review and illustration. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(2):216–228. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02562.x>
23. Steyerberg EW, Bleeker SE, Moll HA, et al. Internal and external validation of predictive models: a simulation study of bias and precision in small samples. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(5):441–447. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00047-7](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00047-7)
24. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, Habbema JD. Prognostic modelling with logistic regression analysis: a comparison of selection and estimation methods in small data sets. *Stat Med*. 2000;19(8):1059–1079. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000430\)19:8<1059::aid-sim412>3.0.co;2-0](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000430)19:8<1059::aid-sim412>3.0.co;2-0)
25. Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Harrell FE, Habbema JD. Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets. *Med Decis Making*. 2001;21(1):45–56. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X0102100106>
26. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? *Stat Med*. 2000;19:453–473. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(20000229\)19:4<453::aid-sim350>3.0.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(20000229)19:4<453::aid-sim350>3.0.co;2-5)
27. Ioannidis JPA, Khoury MJ. Improving validation practices in “omics” research. *Science*. 2011;334(6060):1230–1232. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1211811>
28. 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>
29. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, et al. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 2000;284: 79–84. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.284.1.79>
30. Taylor JM, Ankers DP, Andridge RR. Validation of biomarker-based risk prediction models. *Clin Cancer Res*. 2008;14(19): 5977–5983. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4534>
31. Janssen KJ, Moons KG, Kalkman CJ, et al. Updating methods improved the performance of a clinical prediction model in new patients. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(1):76–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.04.018>
32. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJ, et al. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):774–871. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(01\)00341-9](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(01)00341-9)
33. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):201–209. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00009>
34. Bouwmeester W, Zuithoff NP, Mallett S, et al. Reporting and methods in clinical prediction research: a systematic review. *PLoS Med*. 2012;9(5):1–12. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001221>
35. Rabar S, Lau R, O'Flynn N, et al. Risk assessment of fragility fractures: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012;345:e3698. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3698>
36. National Institute for Health and Care Excellence. *Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease*. Clinical guideline CG67. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2008. Available online: <http://guidance.nice.org.uk/CG67>. Accessed on October 30, 2011.
37. National Osteoporosis Foundation. *Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis*. Washington DC: National Osteoporosis Foundation; 2010. Available online: <http://nof.org/hcp/clinicians-guide>. Accessed on January 17, 2013.
38. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
39. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2006;113:e873–e923. doi: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000223048.70103.F1>
40. Lackland DT, Elkind MS, D'Agostino R, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(7):1998–2027. doi: <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e31825bcdac>
41. Perel P, Edwards P, Wentz R, Roberts I. Systematic review of prognostic models in traumatic brain injury. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2006;6:38. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-6-38>
42. Shariat SF, Karakiewicz PI, Margulis V, Kattan MW. Inventory of prostate cancer predictive tools. *Curr Opin Urol*. 2008;18(3): 279–296. doi: <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e318282f9b3e5>
43. Altman DG. Prognostic models: a methodological framework and review of models for breast cancer. *Cancer Invest*. 2009;27(3): 235–243. doi: <https://doi.org/10.1080/07357900802572110>
44. van Dieren S, Beulens JW, Kengne AP, et al. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart*. 2012;98(5):360–369. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300734>
45. Collins GS, Mallett S, Omar O, Yu LM. Developing risk prediction models for type 2 diabetes: a systematic review of methodology and reporting. *BMC Med*. 2011;9:103. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-103>
46. Ettema RG, Peelen LM, Schuurmans MJ, et al. Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: systematic review and validation study. *Circulation*. 2010;122:682–689. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.926808>
47. Collins GS, Moons KG. Comparing risk prediction models. *BMJ*. 2012;344:e3186.

48. Siontis GC, Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ*. 2012;344:e3318. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3186>
49. Seel RT, Steyerberg EW, Malec JF, et al. Developing and evaluating prediction models in rehabilitation populations. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93 8 Suppl S138–S153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.04.021>
50. Green SM, Schriger DL, Yealy DM. Methodologic standards for interpreting clinical decision rules in emergency medicine: 2014 update. *Ann Emerg Med*. 2014;64:286–291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2014.01.016>
51. Laine C, Goodman SN, Griswold ME, Sox HC. Reproducible research: moving toward research the public can really trust. *Ann Intern Med*. 2007;146:450–453. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00154>
52. Groves T, Godlee F. Open science and reproducible research. *BMJ*. 2012;344:e4383. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4383>
53. Collins GS, Omar O, Shanyinde M, Yu LM. A systematic review finds prediction models for chronic kidney were poorly reported and often developed using inappropriate methods. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:268–277. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.06.020>
54. Mallett S, Royston P, Dutton S, et al. Reporting methods in studies developing prognostic models in cancer: a review. *BMC Med*. 2010;8:20. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-20>
55. Mallett S, Royston P, Waters R, et al. Reporting performance of prognostic models in cancer: a review. *BMC Med*. 2010;8:21. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-21>
56. Burton A, Altman DG. Missing covariate data within cancer prognostic studies: a review of current reporting and proposed guidelines. *Br J Cancer*. 2004;91(1):4–8. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601907>
57. Concato J, Feinstein AR, Holford TR. The risk of determining risk with multivariable models. *Ann Intern Med*. 1993;118(3):201–210. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-118-3-199302010-00009>
58. Laupacis A, Sekar N, Stiell IG. Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA*. 1997;277(6):488–494.
59. Steurer J, Haller C, Häuselmann H, et al. Clinical value of prognostic instruments to identify patients with an increased risk for osteoporotic fractures: systematic review. *PLoS One*. 2011;6(5):e19994. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019994>
60. van Dijk WD, Bemt L, Haak-Rongen S, et al. Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. *Respir Res*. 2011;12(1):151. doi: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-151>
61. Hayden JA, Côté P, Bombardier C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. *Ann Intern Med*. 2006;144(6):427–437. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-6-200603210-00010>
62. Meads C, Ahmed I, Riley RD. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(2):365–377. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1818-2>
63. Mushkudiani NA, Hukkelhoven CW, Hernández AV, et al. A systematic review finds methodological improvements necessary for prognostic models in determining traumatic brain injury outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2008;61(4):331–343. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.06.011>
64. Rehn M, Perel P, Blackhall K, Lossius HM. Prognostic models for the early care of trauma patients: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011;19:17. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-19-17>
65. Siontis GC, Tzoulaki I, Ioannidis JP. Predicting death: an empirical evaluation of predictive tools for mortality. *Arch Intern Med*. 2011;171(19):1721–1726. doi: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.334>
66. Medlock S, Ravelli ACJ, Tamminga P, et al. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. *PLoS One*. 2011;6(9):e23441. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023441>
67. Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, et al. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;128(3):e666–e677. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0043>
68. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(1):95–104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.09.004>
69. Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have bacterial meningitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with suspected bacterial meningitis. *J Emerg Med*. 2013;45:508–519. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2013.03.042>
70. Jacob M, Lewsey JD, Sharpin C, et al. Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2005;11(7):814–825. doi: <https://doi.org/10.1002/lt.20456>
71. Hussain A, Choukairi F, Dunn K. Predicting survival in thermal injury: a systematic review of methodology of composite prediction models. *Burns*. 2013;39(5):835–850. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2012.12.010>
72. Haskins R, Rivett DA, Osmotherly PG. Clinical prediction rules in the physiotherapy management of low back pain: a systematic review. *Man Ther*. 2012;17(1):9–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.math.2011.05.001>
73. Echouffo-Tcheugui JB, Kengne AP. Risk models to predict chronic kidney disease and its progression: a systematic review. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001344. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001344>
74. Echouffo-Tcheugui JB, Batty GD, Kivimäki M, Kengne AP. Risk models to predict hypertension: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(7):e67370. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067370>
75. Anothaisintawee T, Teerawattananon Y, Wiratkapun C, et al. Risk prediction models of breast cancer: a systematic review of model performances. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;133(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1853-z>
76. van Oort L, van den Berg T, Koes BW, et al. Preliminary state of development of prediction models for primary care physical therapy: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(12):1257–1266. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.05.007>
77. Tangri N, Kitsios GD, Inker LA, et al. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2013;158(8):596–603. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00004>
78. van Hanegem N, Breijer MC, Opmeer BC, et al. Prediction models in women with postmenopausal bleeding: a systematic review. *Women's Health (Lond Engl)*. 2012;8(3):251–262. doi: <https://doi.org/10.2217/whe.12.10>
79. Minne L, Ludikhuizen J, de Jonge E, et al. Prognostic models for predicting mortality in elderly ICU patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(8):1258–1268. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2265-6>
80. Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, et al. Prediction models in reproductive medicine: a critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2009;15(5):537–552. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmp013>
81. Jaja BN, Cusimano MD, Etmnan N, et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2013;18(1):143–153. doi: <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9792-z>
82. Wlodzimirow KA, Eslami S, Chamuleau RA, et al. Prediction of poor outcome in patients with acute liver failure-systematic review of prediction models. *PLoS One*. 2012;7(12):e50952. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050952>
83. Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people. *Eur J Cancer*. 2010;46(16):2950–2964. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.05.024>
84. Rubin KH, Friis-Holmberg T, Hermann AP, et al. Risk assessment tools to identify women with increased risk of osteoporotic fracture: complexity or simplicity? A systematic review. *J Bone Miner Res*. 2013;28(8):1701–1717. doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.1956>
85. Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search

- and independent external validation study. *BMJ*. 2012;345:e5900. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e5900>
86. Braband M, Folkestad L, Clausen NG, et al. Risk scoring systems for adults admitted to the emergency department: a systematic review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:8. doi: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-18-8>
87. Maguire JL, Boutis K, Uleryk EM, et al. Should a head-injured child receive a head CT scan? A systematic review of clinical prediction rules. *Pediatrics*. 2009;124(1):e145–e154. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0075>
88. Vuong K, McGeechan K, Armstrong BK, Cust AE. Risk prediction models for incident primary cutaneous melanoma: a systematic review. *JAMA Dermatol*. 2014;150(4):434–444. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.8890>
89. Ahmed I, Debray TP, Moons KG, Riley RD. Developing and validating risk prediction models in an individual participant data meta-analysis. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:3. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-3>
90. Huen SC, Parikh CR. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(1):337–341. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.09.010>
91. Calle P, Cerro L, Valencia J, Jaimes F. Usefulness of severity scores in patients with suspected infection in the emergency department: a systematic review. *J Emerg Med*. 2012;42(4):379–391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2011.03.033>
92. Usher-Smith JA, Emery J, Kassianos AP, Walter FM. Risk prediction models for melanoma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(8):1450–1463. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0295>
93. Warnell I, Chincholkar M, Eccles M. Predicting perioperative mortality after oesophagectomy: a systematic review of performance and methods of multivariate models. *Br J Anaesth*. 2015;114(1):32–43. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aeu294>
94. Silverberg N, Gardner AJ, Brubacher J, et al. Systematic review of multivariable prognostic models for mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2015;32(8):517–526. doi: <https://doi.org/10.1089/neu.2014.3600>
95. Delebarre M, Macher E, Mazingue F, et al. Which decision rules meet methodological standards in children with febrile neutropenia? Results of a systematic review and analysis. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(10):1786–1791. doi: <https://doi.org/10.1002/pbc.25106>
96. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c332>
97. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806–808. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.AD>
98. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, et al. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK). *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(16):1180–1184. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji237>
99. Gallo V, Egger M, McCormack V, et al. Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology — Molecular Epidemiology (STROBE-ME): an extension of the STROBE statement. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(1):1–16. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02561.x>
100. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Radiology*. 2003;226:575–580. doi: [https://doi.org/10.1016/S0009-9260\(03\)00258-7](https://doi.org/10.1016/S0009-9260(03)00258-7)
101. Janssens AC, Ioannidis JP, vanDuijn CM, et al. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies: the GRIPS statement. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(9):1004–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02494.x>
102. Moons KG, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009;338:b606. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b606>
103. Moons KG, Kengne AP, Woodward M, et al. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio) marker. *Heart*. 2012;98(9):683–690. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301246>
104. Labarère J, Bertrand R, Fine MJ. How to derive and validate clinical prediction models for use in intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):513–527. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3227-6>
105. Tzoulaki I, Liberopoulos G, Ioannidis JP. Use of reclassification for assessment of improved prediction: an empirical evaluation. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):1094–1105. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyr013>
106. Peters SA, Bakker M, den Ruijter HM, Bots ML. Added value of CAC in risk stratification for cardiovascular events: a systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(1):110–116. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02555.x>
107. Wallace E, Smith SM, Perera-Salazar R, et al. Framework for the impact analysis and implementation of clinical prediction rules (CPRs). *BMC Med Inform Decis Mak*. 2011;11:62. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-11-62>
108. Altman DG, McShane LM, Sauerbrei W, Taube SE. Reporting recommendations for tumor marker prognostic studies (REMARK): explanation and elaboration. *BMC Med*. 2012;10:51. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-51>
109. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ*. 2004;328(7441):702–708. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.328.7441.702>
110. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81–84. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91639-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91639-0)
111. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(12):1044–1054. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.54.12.1044>
112. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
113. Moher D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000217. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000217>
114. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KG. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis: the TRIPOD statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):55–63. doi: <https://doi.org/10.7326/M14-0697>
115. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med*. 1997;102(4):350–356. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(97\)00086-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(97)00086-7)
116. Dehing-Oberije C, Yu S, DeRuysscher D, et al. Development and external validation of prognostic model for 2-year survival of non-small-cell lung cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(2):355–362. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.08.052>
117. Collins GS, Altman DG. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2. *BMJ*. 2012;344:e4181. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4181>
118. Michikawa T, Inoue M, Sawada N, et al. Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma in middle-aged Japanese: the Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort II. *Prev Med*. 2012;55(2):137–143. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.05.017>
119. Morise AP, Detrano R, Bobbio M, Diamond GA. Development and validation of a logistic regression-derived algorithm for estimating the incremental probability of coronary artery disease before and after exercise testing. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20(5):1187–1196. doi: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90377-y](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90377-y)
120. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001;286:180–187. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.286.2.180>
121. Beck DH, Smith GB, Pappachan JV, Millar B. External validation of the SAPS II, APACHE II and APACHE III prognostic models in South England: a multicentre study. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):249–256. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1607-9>

122. Collins GS, de Groot JA, Dutton S, et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:40. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-40>
123. Perel P, Prieto-Merino D, Shakur H, et al. Predicting early death in patients with traumatic bleeding: development and validation of prognostic model. *BMJ.* 2012;345:e5166. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e5166>
124. Stiell IG, Greenberg GH, McKnight RD, et al. Decision rules for the use of radiography in acute ankle injuries. Refinement and prospective validation. *JAMA.* 1993;269(9):1127–1132. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.269.9.1127>
125. Holland JL, Wilczynski NL, Haynes RB. Optimal search strategies for identifying sound clinical prediction studies in EMBASE. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2005;5:11. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-5-11>
126. Ingui BJ, Rogers MA. Searching for clinical prediction rules in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc.* 2001;8(4):391–397. doi: <https://doi.org/10.1136/jamia.2001.0080391>
127. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB, Ramkissoonsingh R. Developing optimal search strategies for detecting sound clinical prediction studies in MEDLINE. *AMIA Annu Symp Proc.* 2003;2003:728–732.
128. Geersing GJ, Bouwmeester W, Zuithoff P, et al. Search filters for finding prognostic and diagnostic prediction studies in Medline to enhance systematic reviews. *PLoS One.* 2012;7(2):e32844. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032844>
129. Keogh C, Wallace E, O'Brien KK, et al. Optimized retrieval of primary care clinical prediction rules from to establish a Web-based register. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(8):848–860. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.11.011>
130. Rietveld RP, terRiet G, Bindels PJ, et al. Predicting bacterial cause in infectious conjunctivitis: cohort study on informativeness of combinations of signs and symptoms. *BMJ.* 2004;329(7459):206–210. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38128.631319.AE>
131. Poorten VV, Hart A, Vauterin T, et al. Prognostic index for patients with parotid carcinoma: international external validation in a Belgian-German database. *Cancer.* 2009;115(3):540–550. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.24015>
132. Moynihan R, Glasscock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ.* 2013;347:f4298. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f4298>
133. Moynihan R, Henry D, Moons KG. Using evidence to combat overdiagnosis and overtreatment: evaluating treatments, tests, and disease definitions in the time of too much. *PLoS Med.* 2014;11(7):e1001655. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001655>
134. Dowling S, Spooner CH, Liang Y, et al. Accuracy of Ottawa Ankle Rules to exclude fractures of the ankle and midfoot in children: a meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2009;16(4):277–287. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00333.x>
135. Bachmann LM, Kolb E, Koller MT, et al. Accuracy of Ottawa ankle rules to exclude fractures of the ankle and mid-foot: systematic review. *BMJ.* 2003;326(7386):417. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7386.417>
136. Büller HR, Ten Cate-Hoek AJ, Hoes AW, et al. Safely ruling out deep venous thrombosis in primary care. *Ann Intern Med.* 2009;150(4):229–235.
137. Sparks AB, Struble CA, Wang ET, et al. Noninvasive prenatal detection and selective analysis of cell-free DNA obtained from maternal blood: evaluation for trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):319.e1–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.030>
138. Ankerst DP, Boeck A, Freedland SJ, et al. Evaluating the PCPT risk calculator in ten international biopsy cohorts: results from the Prostate Biopsy Collaborative Group. *World J Urol.* 2012;30(2):181–187. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-011-0818-5>
139. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008;336(7659):1475–1482. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39609.449676.25>
140. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24(11):987–1003. doi: [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3)
141. Califf RM, Woodlief LH, Harrell FE, et al. Selection of thrombolytic therapy for individual patients: development of a clinical model. GUSTO-I Investigators. *Am Heart J.* 1997;133(6):630–639. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-8703\(97\)70164-9](https://doi.org/10.1016/s0002-8703(97)70164-9)
142. McCowan C, Donnan PT, Dewar J, et al. Identifying suspected breast cancer: development and validation of a clinical prediction rule. *Br J Gen Pract.* 2011;61:e205–e214. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp11X572391>
143. Campbell HE, Gray AM, Harris AL, et al. Estimation and external validation of a new prognostic model for predicting recurrence-free survival for early breast cancer patients in the UK. *Br J Cancer.* 2010;103(6):776–786. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605863>
144. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837–1847. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.18.1837>
145. Kengne AP, Patel A, Marre M, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(3):393–398. doi: <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
146. Appelboom A, Reuben AD, Bengler JR, et al. Elbow extension test to rule out elbow fracture: multicentre, prospective validation and observational study of diagnostic accuracy in adults and children. *BMJ.* 2008;337:a2428. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.a2428>
147. Puhan MA, Hansel NN, Sobradillo P, et al; International COPD Cohorts Collaboration Working Group. Largescale international validation of the ADO index in subjects with COPD: an individual subject data analysis of 10 cohorts. *BMJ Open.* 2012;2(6):e002152. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-002152>
148. Knottnerus JA. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis.* London: BMJ Books; 2002.
149. Knottnerus 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)
150. Grobbee DE, Hoes AW. *Clinical Epidemiology: Principles, Methods, and Applications for Clinical Research.* London: Jones and Bartlett Publishers; 2009.
151. Sackett DL, Tugwell P, Guyatt GH. *Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine.* 2d ed. Boston: Little, Brown; 1991.
152. Biesheuvel CJ, Vergouwe Y, Oudega R, et al. Advantages of the nested case-control design in diagnostic research. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:48. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-8-48>
153. Knottnerus JA, Dinant GJ. Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine. *BMJ.* 1997;315(7116):1109–1110. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7116.1109>
154. Knottnerus JA, vanWeel C, Muris JW. Evaluation of diagnostic procedures. *BMJ.* 2002;324(7335):477–480. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7335.477>
155. 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>
156. 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>
157. van Zaane B, Vergouwe Y, Donders AR, Moons KG. Comparison of approaches to estimate confidence intervals of post-test probabilities of diagnostic test results in a nested case-control study. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:166. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-166>
158. Lumbre B, Parker LA, Porta M, et al. Overinterpretation of clinical applicability in molecular diagnostic research. *Clin Chem.* 2009;55(4):786–794. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.121517>

159. Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: meta-epidemiology study. *BMJ*. 2011;343:d6829. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d6829>
160. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014;13(1):59–66. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70263-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70263-1)
161. Collins GS, Altman DG. Predicting the adverse risk of statin treatment: an independent and external validation of Qstatin risk scores in the UK. *Heart*. 2012;98(14):1091–1097. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302014>
162. Glickman SW, Shofer FS, Wu MC, et al. Development and validation of a prioritization rule for obtaining an immediate 12-lead electrocardiogram in the emergency department to identify ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J*. 2012;163(3):372–382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.10.021>
163. Debray TP, Koffijberg H, Lu D, et al. Incorporating published univariable associations in diagnostic and prognostic modeling. *BMC Med Res Methodol*. 2012;12:121. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-121>
164. Debray TP, Koffijberg H, Vergouwe Y, et al. Aggregating published prediction models with individual participant data: a comparison of different approaches. *Stat Med*. 2012;31(23):2697–712. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.5412>
165. Debray TP, Moons KG, Abo-Zaid GM, et al. Individual participant data meta-analysis for a binary outcome: onestage or two-stage? *PLoS One*. 2013;8(4):e60650. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060650>
166. Debray TP, Moons KG, Ahmed I, et al. A framework for developing, implementing, and evaluating clinical prediction models in an individual participant data meta-analysis. *Stat Med*. 2013;32(18):3158–3180. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.5732>
167. Bouwmeester W, Twisk JW, Kappen TH, et al. Prediction models for clustered data: comparison of a random intercept and standard regression model. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:19. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-19>
168. Bouwmeester W, Moons KG, Hapten TH, et al. Internal validation of risk models in clustered data: a comparison of bootstrap schemes. *Am J Epidemiol*. 2013;177(11):1209–1217. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kws396>
169. Rosner B, Qiu W, Lee ML. Assessing discrimination of risk prediction rules in a clustered data setting. *Lifetime Data Anal*. 2013;19(2):242–256. doi: <https://doi.org/10.1007/s10985-012-9240-6>
170. van Klaveren D, Steyerberg EW, Perel P, Vergouwe Y. Assessing discriminative ability of risk models in clustered data. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:5. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-5>
171. van Klaveren D, Steyerberg EW, Vergouwe Y. Interpretation of concordance measures for clustered data. *Stat Med*. 2014;33(4):714–716. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.5928>
172. Sanderson J, Thompson SG, White IR, et al. Derivation and assessment of risk prediction models using case-cohort data. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:113. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-113>
173. Ganna A, Reilly M, de Faire U, et al. Risk prediction measures for case-cohort and nested case-control designs: an application to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 2012;175(7):715–724. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr374>
174. Kulathinal S, Karvanen J, Saarela O, Kuulasmaa K. Case-cohort design in practice — experiences from the MORGAM Project. *Epidemiol Perspect Innov*. 2007;4:15. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-5573-4-15>
175. Kengne AP, Beulens JW, Peelen LM, et al. Non-invasive risk scores for prediction of type 2 diabetes (EPIC-InterAct): a validation of existing models. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):19–29. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70103-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70103-7)
176. Alba AC, Agoritsas T, Jankowski M, et al. Risk prediction models for mortality in ambulatory heart failure patients: a systematic review. *Circ Heart Fail*. 2013;6(5):881–889. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000043>
177. Arkenau HT, Barriuso J, Olmos D, et al. Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2692–2696. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.5081>
178. Ronga A, Vaucher P, Haasenritter J, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for chest wall syndrome in primary care. *BMC Fam Pract*. 2012;13:74. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2296-13-74>
179. Martinez JA, Belastegui A, Basabe I, et al. Derivation and validation of a clinical prediction rule for delirium in patients admitted to a medical ward: an observational study. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001599. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001599>
180. Rahimi K, Bennett D, Conrad N, et al. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail*. 2014;2(5):440–446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.04.008>
181. Ebell MH, Afonso AM, Gonzales R, et al. Development and validation of a clinical decision rule for the diagnosis of influenza. *J Am Board Fam Med*. 2012;25(1):55–62. doi: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2012.01.110161>
182. Counsell C, Dennis M. Systematic review of prognostic models in patients with acute stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):159–170. doi: <https://doi.org/10.1159/000047699>
183. Knottnerus JA. Between iatrotropic stimulus and interiatric referral: the domain of primary care research. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(12):1201–1206. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00528-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00528-0)
184. Moreno R, Apolone G. Impact of different customization strategies in the performance of a general severity score. *Crit Care Med*. 1997;25(12):2001–2008. doi: <https://doi.org/10.1097/00003246-199712000-00017>
185. Tu JV, Austin PC, Walld R, et al. Development and validation of the Ontario acute myocardial infarction mortality prediction rules. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(4):992–997. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01109-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01109-3)
186. Vergouwe Y, Moons KG, Steyerberg EW. External validity of risk models: use of benchmark values to disentangle a case-mix effect from incorrect coefficients. *Am J Epidemiol*. 2010;172(8):971–980. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwq223>
187. Kappen TH, Vergouwe Y, van Klei WA, et al. Adaptation of clinical prediction models for application in local settings. *Med Decis Making*. 2012;32(3):E1–E10. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X12439755>
188. Oudega R, Hoes AW, Moons KG. The Wells rule does not adequately rule out deep venous thrombosis in primary care patients. *Ann Intern Med*. 2005;143(2):100–107. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-2-200507190-00008>
189. Knottnerus 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)
190. Knottnerus JA. The effects of disease verification and referral on the relationship between symptoms and diseases. *Med Decis Making*. 1987;7(3):139–148. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X8700700304>
191. Eberhart LH, Morin AM, Guber D, et al. Applicability of risk scores for postoperative nausea and vomiting in adults to paediatric patients. *Br J Anaesth*. 2004;93(3):386–392. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/aeh221>
192. Debray TP, Vergouwe Y, Koffijberg H, et al. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *J Clin Epidemiol*. 2015;68(3):279–289. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2014.06.018>
193. Klemke CD, Mansmann U, Poenitz N, et al. Prognostic factors and prediction of prognosis by the CTCL Severity Index in mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Br J Dermatol*. 2005;153(1):118–124. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06676.x>
194. Tay SY, Thoo FL, Sitoh YY, et al. The Ottawa Ankle Rules in Asia: validating a clinical decision rule for requesting X-rays in twisting ankle and foot injuries. *J Emerg Med*. 1999;17(6):945–947. doi: [https://doi.org/10.1016/s0736-4679\(99\)00120-1](https://doi.org/10.1016/s0736-4679(99)00120-1)

195. Donders AR, van der Heijden GJ, Stijnen T, Moons KG. Review: a gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(10):1087–1091. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.01.014>
196. Groenwold RH, White IR, Donders AR, et al. Missing covariate data in clinical research: when and when not to use the missing-indicator method for analysis. *CMAJ.* 2012;184(11):1265–1269. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.110977>
197. Janssen KJ, Donders AR, Harrell FE, et al. Missing covariate data in medical research: to impute is better than to ignore. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(7):721–727. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.12.008>
198. Janssen KJ, Vergouwe Y, Donders AR, et al. Dealing with missing predictor values when applying clinical prediction models. *Clin Chem.* 2009;55(5):994–1001. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.115345>
199. Moons KG, Donders RA, Stijnen T, Harrell FE. Using the outcome for imputation of missing predictor values was preferred. *J Clin Epidemiol.* 2006;59(10):1092–1101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.01.009>
200. Sterne JA, White IR, Carlin JB, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ.* 2009;338:b2393. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2393>
201. Vergouwe Y, Royston P, Moons KG, Altman DG. Development and validation of a prediction model with missing predictor data: a practical approach. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(2):205–214. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.03.017>
202. Hemingway H, Croft P, Perel P, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: a framework for researching clinical outcomes. *BMJ.* 2013;346:35595. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e5595>
203. Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart.* 2011;97(9):689–697. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.220442>
204. Simon R, Altman DG. Statistical aspects of prognostic factor studies in oncology. *Br J Cancer.* 1994;69(6):979–985. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.192>
205. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med.* 1989;87(2):144–152. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(89\)80689-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(89)80689-8)
206. Schuit E, Groenwold RH, Harrell FE, et al. Unexpected predictor-outcome associations in clinical prediction research: causes and solutions. *CMAJ.* 2013;185(10):E499–E505. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.120812>
207. Wong J, Taljaard M, Forster AJ, et al. Addition of time-dependent covariates to a survival model significantly improved predictions for daily risk of hospital death. *J Eval Clin Pract.* 2013;19(2):351–357. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2012.01832.x>
208. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA.* 2007;297(6):611–619. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.297.6.611>
209. Reitsma JB, Rutjes AW, Khan KS, et al. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(8):797–806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.02.005>
210. Massing MW, Simpson RJ, Rautaharju PM, et al. Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk In Communities cohort). *Am J Cardiol.* 2006;98(12):1609–1612. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.06.061>
211. Craig JC, Williams GJ, Jones M, et al. The accuracy of clinical symptoms and signs for the diagnosis of serious bacterial infection in young febrile children: prospective cohort study of 15 781 febrile illnesses. *BMJ.* 2010;340:c1594. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c1594>
212. Todenhofer T, Renninger M, Schwentner C, et al. A new prognostic model for cancer-specific survival after radical cystectomy including pretreatment thrombocytosis and standard pathological risk factors. *BJU Int.* 2012;110(11 Pt B):E533–E540. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11231.x>
213. Boggs DA, Rosenberg L, Pencina MJ, et al. Validation of a breast cancer risk prediction model developed for Black women. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(5):361–367. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djt008>
214. Knottnerus JA, Buntinx F. *The Evidence Base of Clinical Diagnosis: Theory and Methods of Diagnostic Research.* Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2009.
215. Naaktgeboren CA, de Groot JA, van Smeden M, et al. Evaluating diagnostic accuracy in the face of multiple reference standards. *Ann Intern Med.* 2013;159(3):195–202. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-3-201308060-00009>
216. Bertens LC, Broekhuizen BD, Naaktgeboren CA, et al. Use of expert panels to define the reference standard in diagnostic research: a systematic review of published methods and reporting. *PLoS Med.* 2013;10(10):e1001531. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001531>
217. Naaktgeboren CA, Bertens LC, van Smeden M, et al. Value of composite reference standards in diagnostic research. *BMJ.* 2013;347:f5605. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5605>
218. 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>
219. de Groot JA, Dendukuri N, Janssen KJ, et al. Adjusting for partial verification or workup bias in meta-analyses of diagnostic accuracy studies. *Am J Epidemiol.* 2012;175(8):847–853. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr383>
220. Rutjes AW, Reitsma JB, DiNisio 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>
221. Rouzier R, Pusztai L, Delalogue S, et al. Nomograms to predict pathologic complete response and metastasis-free survival after preoperative chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8331–8339. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.01.2898>
222. Elliott J, Beringer T, Kee F, et al. Predicting survival after treatment for fracture of the proximal femur and the effect of delays to surgery. *J Clin Epidemiol.* 2003;56(8):788–795. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00129-x](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00129-x)
223. Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem.* 2005;51(10):1867–1873. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048389>
224. Hess EP, Brison RJ, Perry JJ, et al. Development of a clinical prediction rule for 30-day cardiac events in emergency department patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med.* 2012;59(2):115–125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.07.026>
225. Moons KG, Grobbee DE. When should we remain blind and when should our eyes remain open in diagnostic studies? *J Clin Epidemiol.* 2002;55(7):633–636. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00408-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00408-0)
226. Rutjes AW, Reitsma JB, Coomarasamy A, et al. Evaluation of diagnostic tests when there is no gold standard. A review of methods. *Health Technol Assess.* 2007;11(50):iii, ix–51. doi: <https://doi.org/10.3310/hta11500>
227. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):449–452. doi: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt059>
228. Kaul V, Friedenbergh FK, Braitman LE, et al. Development and validation of a model to diagnose cirrhosis in patients with hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(10):2623–2628. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.06040.x>
229. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, et al. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1731–1738. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.08590910>

230. Beyersmann J, Wolkewitz M, Schumacher M. The impact of time-dependent bias in proportional hazards modelling. *Stat Med*. 2008;27(30):6439–6454. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.3437>
231. van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(7):672–682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2003.12.008>
232. Rochon J. Issues in adjusting for covariates arising post-randomization in clinical trials. *Drug Inf J*. 1999;33:1219–1228.
233. D'Agostino RB. Beyond baseline data: the use of time-varying covariates. *J Hypertens*. 2008;26(4):639–640. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282fcb22>
234. Scheike TH. Time-varying effects in survival analysis. In: *Advances in Survival Analysis*. Rao CR, ed. Amsterdam: Elsevier; 2004. pp 61–68.
235. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(8):907–916. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00025-x](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00025-x)
236. Rutten FH, Vonken EJ, Cramer MJ, et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging to identify left-sided chronic heart failure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Heart J*. 2008;156(3):506–512. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.04.021>
237. Hess EP, Perry JJ, Calder LA, et al. Prospective validation of a modified thrombolysis in myocardial infarction risk score in emergency department patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Acad Emerg Med*. 2010;17(4):368–375. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00696.x>
238. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med*. 1987;6(4):411–423. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780060402>
239. Elmore JG, Wells CK, Howard DH, Feinstein AR. The impact of clinical history on mammographic interpretations. *JAMA*. 1997;277(1):49–52.
240. Loy CT, Irwig L. Accuracy of diagnostic tests read with and without clinical information: a systematic review. *JAMA*. 2004;292(13):1602–1609. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.13.1602>
241. Loewen P, Dahir K. Risk of bleeding with oral anticoagulants: an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Ann Hematol*. 2011;90(10):1191–1200. doi: <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1267-3>
242. Sheth T, Butler C, Chow B, et al. The coronary CT angiography vision protocol: a prospective observational imaging cohort study in patients undergoing non-cardiac surgery. *BMJ Open*. 2012;2(4):e001474. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001474>
243. Hippisley-Cox J, Coupland C. Identifying patients with suspected pancreatic cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *Br J Gen Pract*. 2012;62(594):e38–e45. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp12X616355>
244. Holmes JF, Mao A, Awasthi S, et al. Validation of a prediction rule for the identification of children with intra-abdominal injuries after blunt torso trauma. *Ann Emerg Med*. 2009;54(4):528–533. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.01.019>
245. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(12):1503–1512. doi: [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(95\)00048-8](https://doi.org/10.1016/0895-4356(95)00048-8)
246. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–1379. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3)
247. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *Am J Epidemiol*. 2007;165(6):710–718. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwk052>
248. Feinstein AR. *Multivariable Analysis*. New Haven, CT: Yale University Press; 1996.
249. Schumacher M, Holländer N, Schwarzer G, et al. Prognostic factor studies. In: *Handbook of Statistics in Clinical Oncology*. Crowley J, Hoering A, eds. 3rd ed. London: Chapman and Hall/CRC; 2012. pp. 415–470.
250. Courvoisier DS, Combescure C, Agoritsas T, et al. Performance of logistic regression modeling: beyond the number of events per variable, the role of data structure. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(9):993–1000. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.11.012>
251. Jinks RC. *Sample size for multivariable prognostic models*. PhD thesis. University College London; 2012.
252. Steyerberg EW, Vickers AJ, Cook NR, et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*. 2010;21(1):128–138. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181c30fb2>
253. Steyerberg EW, Calster BV, Pencina MJ. Performance measures for prediction models and markers: evaluation of predictions and classifications. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2011;64(9):788–794. doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.04.017>
254. Vergouwe Y, Steyerberg EW, Eijkemans MJ, Habbema JD. Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(5):475–483. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.06.017>
255. Audigé L, Bhandari M, Kellam J. How reliable are reliability studies of fracture classifications? A systematic review of their methodologies. *Acta Orthop Scand*. 2004;75(2):184–194. doi: <https://doi.org/10.1080/00016470412331294445>
256. Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ*. 2012;344:e3485. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e3485>
257. Thompson DO, Hurtado TR, Liao MM, et al. Validation of the Simplified Motor Score in the out-of-hospital setting for the prediction of outcomes after traumatic brain injury. *Ann Emerg Med*. 2011;58(5):417–425. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2011.05.033>
258. Ambler G, Omar RZ, Royston P, et al. Generic, simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation*. 2005;112(2):224–231. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.515049>
259. Mackinnon A. The use and reporting of multiple imputation in medical research — a review. *J Intern Med*. 2010;268(6):586–593. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02274.x>
260. Hussain A, Dunn KW. Predicting length of stay in thermal burns: a systematic review of prognostic factors. *Burns*. 2013;39(7):1331–1340. doi: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.04.026>
261. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA*. 2011;305(15):1553–1559. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.451>
262. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med*. 2008;5(8):e165. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050165>
263. Tammemagi CM, Pinsky PF, Caporaso NE, et al. Lung cancer risk prediction: Prostate, Lung, Colorectal And Ovarian Cancer Screening Trial models and validation. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(13):1058–1068. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr173>
264. 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>
265. 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>
266. Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable Model-Building: A Pragmatic Approach to Regression Analysis Based on Fractional Polynomials for Modelling Continuous Variables*. Chichester: John Wiley; 2008.
267. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, et al. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke*. 2011;42(5):1482–1488. doi: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.604090>

268. Lubetzky-Vilnai A, Ciol M, McCoy SW. Statistical analysis of clinical prediction rules for rehabilitation interventions: current state of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(1):188–196. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.08.242>
269. Steyerberg EW, Vergouwe Y. Towards better clinical prediction models: seven steps for development and an ABCD for validation. *Eur Heart J*. 2014;35(29):1925–1931. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu207>
270. Ioannidis JP. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology*. 2008;19(5):640–648. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818131e7>
271. Hrynaskiewicz I, Norton ML, Vickers AJ, Altman DG. Preparing raw clinical data for publication: guidance for journal editors, authors, and peer reviewers. *Trials*. 2010;11:9. doi: <https://doi.org/10.1186/1745-6215-11-9>
272. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: Wiley; 2000.
273. Vittinghoff E. *Regression Methods in Biostatistics: Linear, Logistic, Survival, and Repeated Measures Models*. New York: Springer; 2005.
274. Hosmer DW, Lemeshow S, May S. *Applied Survival Analysis: Regression Modelling of Time-To-Event Data*. Hoboken, NJ: WileyInterscience; 2008.
275. Hastie T, Tibshirani R, Friedman JH. *The Elements of Statistical Learning: Data Mining, Inference, and Prediction*. New York: Springer; 2001.
276. Kuhn M, Johnson K. *Applied Predictive Modelling*. New York: Springer; 2013.
277. Andersen PK, Skovgaard LT. *Regression With Linear Predictors*. New York: Springer; 2010.
278. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007;335(7611):136. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39261.471806.55>
279. Moreno L, Krishnan JA, Duran P, Ferrero F. Development and validation of a clinical prediction rule to distinguish bacterial from viral pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(4):331–337. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.20364>
280. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 2):293–298. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(91\)90861-b](https://doi.org/10.1016/0002-8703(91)90861-b)
281. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportionalhazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med*. 2002;21(15):2175–2197. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1203>
282. Hans D, Durosier C, Kanis JA, et al. Assessment of the 10-year probability of osteoporotic hip fracture combining clinical risk factors and heel bone ultrasound: the EPISEM prospective cohort of 12,958 elderly women. *J Bone Miner Res*. 2008;23(7):1045–1051. doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080229>
283. Bohensky MA, Jolley D, Pilcher DV, et al. Prognostic models based on administrative data alone inadequately predict the survival outcomes for critically ill patients at 180 days post-hospital discharge. *J Crit Care*. 2012;27(4):422.e11–e21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.03.008>
284. Barrett TW, Martin AR, Storrow AB, et al. A clinical prediction model to estimate risk for 30-day adverse events in emergency department patients with symptomatic atrial fibrillation. *Ann Emerg Med*. 2011;57(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2010.05.031>
285. Krijnen P, van Jaarsveld BC, Steyerberg EW, et al. A clinical prediction rule for renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 1998;129(9):705–711. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-9-199811010-00005>
286. Smits M, Dippel DW, Steyerberg EW, et al. Predicting intracranial traumatic findings on computed tomography in patients with minor head injury: the CHIP prediction rule. *Ann Intern Med*. 2007;146(6):397–405. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-6-200703200-00004>
287. Moons KG, Donders AR, Steyerberg EW, Harrell FE. Penalized maximum likelihood estimation to directly adjust diagnostic and prognostic prediction models for overoptimism: a clinical example. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(12):1262–1270. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2004.01.020>
288. Mantel N. Why stepdown procedures in variable selection? *Technometrics*. 1970;12:621–625.
289. Bleeker SE, Moll HA, Steyerberg EW, et al. External validation is necessary in prediction research: a clinical example. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(9):826–832. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(03\)00207-5](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(03)00207-5)
290. Steyerberg EW, Borsboom GJ, van Houwelingen HC, et al. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med*. 2004;23(16):2567–2586. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1844>
291. van Houwelingen HC, Sauerbrei W. Cross-validation, shrinkage and variable selection in linear regression revisited. *Open J Stat*. 2013;3:79–102. doi: <https://doi.org/10.4236/OJS.2013.32011>
292. Sauerbrei W, Boulesteix AL, Binder H. Stability investigations of multivariable regression models derived from low- and highdimensional data. *J Biopharm Stat*. 2011;21(6):1206–1231. doi: <https://doi.org/10.1080/10543406.2011.629890>
293. Harrell FE, Lee KL, Califf RM, et al. Regression modelling strategies for improved prognostic prediction. *Stat Med*. 1984;3(2):143–152. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780030207>
294. van Houwelingen JC, LeCessie S. Predictive value of statistical models. *Stat Med*. 1990;9(11):1303–1325. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780091109>
295. Molinaro AM, Simon R, Pfeiffer RM. Prediction error estimation: a comparison of resampling methods. *Bioinformatics*. 2005;21(15):3301–3307. doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bti499>
296. Chatfield C. Model uncertainty, data mining and statistical inference. *J R Stat Soc A*. 1995;158(3):419–466. doi: <https://doi.org/10.2307/2983440>
297. Sauerbrei W, Royston P, Binder H. Selection of important variables and determination of functional form for continuous predictors in multivariable model building. *Stat Med*. 2007;26(30):5512–5528. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.3148>
298. Heymans MW, van Buuren S, Knol DL, et al. Variable selection under multiple imputation using the bootstrap in a prognostic study. *BMC Med Res Meth*. 2007;7:33. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-7-33>
299. Castaldi PJ, Dahabreh IJ, Ioannidis JP. An empirical assessment of validation practices for molecular classifiers. *Brief Bioinform*. 2011;12(3):189–202. doi: <https://doi.org/10.1093/bib/bbq073>
300. Varma S, Simon R. Bias in error estimation when using cross-validation for model selection. *BMC Bioinformatics*. 2006;7:91. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-91>
301. Vach K, Sauerbrei W, Schumacher M. Variable selection and shrinkage: comparison of some approaches. *Stat Neerl*. 2001;55(1):53–75. doi: <https://doi.org/10.4236/OJS.2013.32011>
302. Lin IF, Chang WP, Liao YN. Shrinkage methods enhanced the accuracy of parameter estimation using Cox models with small number of events. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):743–751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.02.002>
303. Ambler G, Seaman S, Omar RZ. An evaluation of penalised survival methods for developing prognostic models with rare events. *Stat Med*. 2012;31(11–12):1150–1161. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4371>
304. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, et al. Prognostic indices for older adults: a systematic review. *JAMA*. 2012;307(2):182–192. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1966>
305. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(1):16–24. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.10.013>
306. Nam RK, Kattan MW, Chin JL, et al. Prospective multi-institutional study evaluating the performance of prostate cancer risk calculators. *J Clin Oncol*. 2011;29(22):2959–2964. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.6371>
307. Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, et al. Development, external validation, and comparative assessment of a new diagnostic score for hepatic steatosis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1404–1414. doi: <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.155>

308. Collins GS, Altman DG. Identifying patients with undetected colorectal cancer: an independent validation of Qcancer (Colorectal). *Br J Cancer*. 2012;107(2):260–265. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.266>
309. Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:33. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-33>
310. Iasonos A, Schrag D, Raj GV, Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1364–1370. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.9791>
311. Zivanovic O, Jacks LM, Iasonos A, et al. A nomogram to predict postresection 5-year overall survival for patients with uterine leiomyosarcoma. *Cancer*. 2012;118(3):660–669. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.26333>
312. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1033–1046. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0343-y>
313. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864–1873. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.100771>
314. Collins GS, Michaëlsson K. Fracture risk assessment: state of the art, methodologically unsound, or poorly reported? *Curr Osteoporos Rep*. 2012;10(3):199–207. doi: <https://doi.org/10.1007/s11914-012-0108-1>
315. Collins GS, Mallett S, Altman DG. Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. *BMJ*. 2011;342:d3651. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d3651>
316. Järvinen TL, Jokihaara J, Guy P, et al. Conflicts at the heart of the FRAX tool. *CMAJ*. 2014;186(3):165–167. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.121874>
317. Balmaña J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al. Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *JAMA*. 2006;296(12):1469–1478. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.296.12.1469>
318. Bruins Slot MH, Rutten FH, van der Heijden GJ, et al. Diagnosing acute coronary syndrome in primary care: comparison of the physicians' risk estimation and a clinical decision rule. *Fam Pract*. 2011;28(3):323–328. doi: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmq116>
319. Suarathana E, Vergouwe Y, Moons KG, et al. A diagnostic model for the detection of sensitization to wheat allergens was developed and validated in bakery workers. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(9):1011–1019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.10.008>
320. Uno H, Cai T, Pencina MJ, et al. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med*. 2011;30(10):1105–1117. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4154>
321. Akazawa K. Measures of explained variation for a regression model used in survival analysis. *J Med Syst*. 1997;21(4):229–238. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1022884504683>
322. Choodari-Oskooei B, Royston P, Parmar MK. A simulation study of predictive ability measures in a survival model I: explained variation measures. *Stat Med*. 2012;31(23):2627–2643. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4242>
323. Heller G. A measure of explained risk in the proportional hazards model. *Biostatistics*. 2012;13(2):315–325. doi: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxr047>
324. Korn EL, Simon R. Measures of explained variation for survival data. *Stat Med*. 1990;9(5):487–503. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780090503>
325. Mittlboeck M, Schemper M. Explained variation for logistic regression. *Stat Med*. 1996;15(19):1987–1997. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19961015\)15:19<1987::AID-SIM318>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19961015)15:19<1987::AID-SIM318>3.0.CO;2-9)
326. Royston P. Explained variation for survival models. *Stata Journal*. 2006;6(1):83–96. doi: <https://doi.org/10.1177/1536867X0600600105>
327. Schemper M. Predictive accuracy and explained variation. *Stat Med*. 2003;22(14):2299–2308. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1486>
328. Schemper M, Henderson R. Predictive accuracy and explained variation in Cox regression. *Biometrics*. 2000;56(1):249–255. doi: <https://doi.org/10.1111/j.0006-341x.2000.00249.x>
329. Schemper M, Stare J. Explained variation in survival analysis. *Stat Med*. 1996;15(19):1999–2012. doi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0258\(19961015\)15:19<1999::AID-SIM353>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0258(19961015)15:19<1999::AID-SIM353>3.0.CO;2-D)
330. Gerds T, Schumacher M. Consistent estimation of the expected Brier score in general survival models with right-censored event times. *Biom J*. 2006;48(6):1029–1040. doi: <https://doi.org/10.1002/bimj.200610301>
331. Rufibach K. Use of Brier score to assess binary predictions. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):938–939. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.11.009>
332. Gerds TA, Cai T, Schumacher M. The performance of risk prediction models. *Biom J*. 2008;50(4):457–479. doi: <https://doi.org/10.1002/bimj.200810443>
333. Royston P, Sauerbrei W. A new measure of prognostic separation in survival data. *Stat Med*. 2004;23(5):723–748. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1621>
334. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837–845.
335. Demler OV, Pencina MJ, D'Agostino RB. Misuse of DeLong test to compare AUCs for nested models. *Stat Med*. 2012;31(23):2577–2587. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.5328>
336. Moonesinghe SR, Mythen MG, Das P, et al. Risk stratification tools for predicting morbidity and mortality in adult patients undergoing major surgery: qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2013;119(4):959–981. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182a4e94d>
337. Wallace E, Stuart E, Vaughan N, et al. Risk prediction models to predict emergency hospital admission in community-dwelling adults: a systematic review. *Med Care*. 2014;52(8):751–765. doi: <https://doi.org/10.1097/MLR.0000000000000171>
338. Widera C, Pencina MJ, Bobadilla M, et al. Incremental prognostic value of biomarkers beyond the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) score and high-sensitivity cardiac troponin T in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2013;59(10):1497–1505. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2013.206185>
339. Pencina MJ, D'Agostino RB, D'Agostino RB, Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. 2008;27(2):157–172. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.2929>
340. Cook NR. Use and misuse of the receiver operating characteristic curve in risk prediction. *Circulation*. 2007;115(7):928–935. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.672402>
341. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;119(17):2408–2416. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278>
342. Cook NR. Assessing the incremental role of novel and emerging risk factors. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2010;4(2):112–119. doi: <https://doi.org/10.1007/s12170-010-0084-x>
343. Vickers AJ, Cronin AM, Begg CB. One statistical test is sufficient for assessing new predictive markers. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:13. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-13>
344. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med*. 2009;150(11):795–802. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-11-200906020-00007>
345. Cook NR, Paynter NP. Performance of reclassification statistics in comparing risk prediction models. *Biom J*. 2011;53(2):237–258. doi: <https://doi.org/10.1002/bimj.201000078>
346. Cook NR. Clinically relevant measures of fit? A note of caution. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):488–491. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kws208>

347. Pencina MJ, D'Agostino RB, Pencina KM, et al. Interpreting incremental value of markers added to risk prediction models. *Am J Epidemiol.* 2012;176(6):473–481. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kws207>
348. Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Statistical methods for assessment of added usefulness of new biomarkers. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(12):1703–1711. doi: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.340>
349. Van Calster B, Vickers AJ, Pencina MJ, et al. Evaluation of markers and risk prediction models: overview of relationships between NRI and decision-analytic measures. *Med Decis Making.* 2013;33(4):490–501. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X12470757>
350. Hilden J, Gerds TA. A note on the evaluation of novel biomarkers: do not rely on integrated discrimination improvement and net reclassification index. *Stat Med.* 2014;33(19):3405–3414. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.5804>
351. Pepe MS. Problems with risk reclassification methods for evaluating prediction models. *Am J Epidemiol.* 2011;173(11):1327–1335. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwr013>
352. Mihaescu R, van Zitteren M, van Hoek M, et al. Improvement of risk prediction by genomic profiling: reclassification measures versus the area under the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol.* 2010;172(3):353–361. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwq122>
353. Mühlenbruch K, Heraclides A, Steyerberg EW, et al. Assessing improvement in disease prediction using net reclassification improvement: impact of risk cut-offs and number of risk categories. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(1):25–33. doi: <https://doi.org/10.1007/s10654-012-9744-0>
354. Pepe M, Fang J, Feng Z, et al. *The Net Reclassification Index (NRI): a Misleading Measure of Prediction Improvement with Miscalibrated or Overfit Models.* UW Biostatistics Working Paper Series. Working Paper 392. Madison, WI: University of Wisconsin; 2013.
355. Vickers AJ, Pepe M. Does the net reclassification improvement help us evaluate models and markers? *Ann Intern Med.* 2014;160(2):136–137. doi: <https://doi.org/10.7326/M13-2841>
356. Hilden J. Commentary: On NRI, IDI, and “good-looking” statistics with nothing underneath. *Epidemiology.* 2014;25(2):265–267. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000063>
357. Leening MJ, Vedder MM, Witteman JCM, et al. Net reclassification improvement: computation, interpretation, and controversies: a literature review and clinician's guide. *Ann Intern Med.* 2014;160(2):122–131. doi: <https://doi.org/10.7326/M13-1522>
358. Al-Radi OO, Harrell FE, Caldarone CA, et al. Case complexity scores in congenital heart surgery: a comparative study of the Aristotle Basic Complexity score and the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) system. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(4):865–875. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.05.071>
359. Localio AR, Goodman S. Beyond the usual prediction accuracy metrics: reporting results for clinical decision making. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):294–295. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-4-201208210-00014>
360. Van Calster B, Vickers AJ. Calibration of risk prediction models: impact on decision-analytic performance. *Med Decis Making.* 2015;35(2):162–169. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X14547233>
361. Vickers AJ. Decision analysis for the evaluation of diagnostic tests, prediction models and molecular markers. *Am Stat.* 2008;62(4):314–320. doi: <https://doi.org/10.1198/000313008X370302>
362. Vickers AJ, Cronin AM, Kattan MW, et al. Clinical benefits of a multivariate prediction model for bladder cancer: a decision analytic approach. *Cancer.* 2009;115(23):5460–5469. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.24615>
363. Vickers AJ, Elkin EB. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Med Decis Making.* 2006;26(6):565–574. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X06295361>
364. Baker SG. Putting risk prediction in perspective: relative utility curves. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(22):1538–1542. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp353>
365. Baker SG, Cook NR, Vickers A, Kramer BS. Using relative utility curves to evaluate risk prediction. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc.* 2009;172(4):729–748. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2009.00592.x>
366. Baker SG, Kramer BS. Evaluating a new marker for risk prediction: decision analysis to the rescue. *Discov Med.* 2012;14(76):181–188.
367. Moons KG, de Groot JA, Linnet K, et al. Quantifying the added value of a diagnostic test or marker. *Clin Chem.* 2012;58(10):1408–1417. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2012.182550>
368. Held U, Bové DS, Steurer J, Held L. Validating and updating a risk model for pneumonia — a case study. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:99. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-99>
369. Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer.* 2008;113(1):65–71. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.23517>
370. Baart AM, Atsma F, McSweeney EN, et al. External validation and updating of a Dutch prediction model for low hemoglobin deferral in Irish whole blood donors. *Transfusion.* 2014;54(3 Pt 2):762–769. doi: <https://doi.org/10.1111/trf.12211>
371. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet.* 2009;374(9683):86–89. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60329-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60329-9)
372. Janssen KJ, Vergouwe Y, Kalkman CJ, et al. A simple method to adjust clinical prediction models to local circumstances. *Can J Anaesth.* 2009;56(3):194–201. doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-009-9041-x>
373. van Houwelingen HC. Validation, calibration, revision and combination of prognostic survival models. *Stat Med.* 2000;19(24):3401–3415. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0258\(20001230\)19:24<3401::aid-sim554>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0258(20001230)19:24<3401::aid-sim554>3.0.co;2-2)
374. Manola J, Royston P, Elson P, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the International Kidney Cancer Working Group. *Clin Cancer Res.* 2011;17(16):5443–5450. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0553>
375. Krupp NL, Weinstein G, Chalian A, et al. Validation of a transfusion prediction model in head and neck cancer surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(12):1297–1302. doi: <https://doi.org/10.1001/archotol.129.12.1297>
376. Morra E, Cesana C, Klersy C, et al. Clinical characteristics and factors predicting evolution of asymptomatic IgM monoclonal gammopathies and IgM-related disorders. *Leukemia.* 2004;18(9):1512–1517. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403442>
377. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation.* 2011;124(25):2865–2873. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216>
378. Haybittle JL, Blamey RW, Elston CW, et al. A prognostic index in primary breast cancer. *Br J Cancer.* 1982;45(3):361–366. doi: <https://doi.org/10.1038/bjc.1982.62>
379. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term mortality post acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2007;153(1):29–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.10.004>
380. Bang H, Edwards AM, Bomback AS, et al. Development and validation of a patient self-assessment score for diabetes risk. *Ann Intern Med.* 2009;151(11):775–783. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-11-200912010-00005>
381. Chen L, Magliano DJ, Balkau B, et al. AUSDRISK: an Australian Type 2 Diabetes Risk Assessment Tool based on demographic, lifestyle and simple anthropometric measures. *Med J Aust.* 2010;192(4):197–202. doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb03507.x>
382. Starmans R, Muris JW, Fijten GH, et al. The diagnostic value of scoring models for organic and non-organic gastrointestinal disease, including the irritable-bowel syndrome. *Med Decis Making.* 1994;14(3):208–216. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X9401400302>

383. Tzoulaki I, Seretis A, Ntzani EE, Ioannidis JP. Mapping the expanded often inappropriate use of the Framingham Risk Score in the medical literature. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(5):571–577. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.10.021>
384. Harrison DA, Rowan KM. Outcome prediction in critical care: the ICNARC model. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(5):506–512. doi: <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e328310165a>
385. Kanaya AM, Wassell Fy CL, de Rekeneire N, et al. Predicting the development of diabetes in older adults: the derivation and validation of a prediction rule. *Diabetes Care*. 2005;28(2):404–408. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.2.404>
386. Stephens JW, Ambler G, Vallance P, et al. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(6):521–528. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjr.0000136418.47640.bc>
387. Cogswell R, Kobashigawa E, McGlothlin D, et al. Validation of the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) pulmonary hypertension prediction model in a unique population and utility in the prediction of long-term survival. *J Heart Lung Transplant*. 2012;31(11):1165–1170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.009>
388. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291(22):2727–2733. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.291.22.2727>
389. 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>
390. Collins GS, Altman DG. Identifying patients with undetected gastro-oesophageal cancer in primary care: external validation of Qcancer® (Gastro-Oesophageal). *Eur J Cancer*. 2013;49(5):1040–1048. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.10.023>
391. de Vin T, Engels B, Gevaert T, et al. Stereotactic radiotherapy for oligometastatic cancer: a prognostic model for survival. *Ann Oncol*. 2014;25(2):467–471. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt537>
392. Bernasconi P, Klersy C, Boni M, et al. World Health Organization classification in combination with cytogenetic markers improves the prognostic stratification of patients with de novo primary myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2007;137(3):193–205. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06537.x>
393. Schemper M, Smith TL. A note on quantifying follow-up in studies of failure time. *Control Clin Trials*. 1996;17(4):343–346. doi: [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(96\)00075-x](https://doi.org/10.1016/0197-2456(96)00075-x)
394. Echouffo-Tcheugui JB, Woodward M, Kengne AP. Predicting a post-thrombolysis intracerebral hemorrhage: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2013;11(5):862–871. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.12186>
395. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med*. 2006;144(3):165–171. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-3-200602070-00004>
396. Davis JL, Worodria W, Kiserambo H, et al. Clinical and radiographic factors do not accurately diagnose smear-negative tuberculosis in HIV-infected inpatients in Uganda: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2010;5(3):e9859. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009859>
397. Ji R, Shen H, Pan Y, et al. Risk score to predict gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:130. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-130>
398. Marrugat J, Subirana I, Ramos R, et al. Derivation and validation of a set of 10-year cardiovascular risk predictive functions in Spain: the FRESKO Study. *Prev Med*. 2014;61:66–74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.12.031>
399. Hensgens MP, Dekkers OM, Goorhuis A, et al. Predicting a complicated course of Clostridium difficile infection at the bedside. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(5):O301–O308. doi: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12391>
400. Hak E, Wei F, Nordin J, et al. Development and validation of a clinical prediction rule for hospitalization due to pneumonia or influenza or death during influenza epidemics among community-dwelling elderly persons. *J Infect Dis*. 2004;189(3):450–458. doi: <https://doi.org/10.1086/381165>
401. Vandenberghe JP, von Elm E, Altman DG, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Epidemiology*. 2007;18(6):805–835. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181577511>
402. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet*. 2009;373(9665):739–745. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60443-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60443-8)
403. Lang TA, Altman DG. Basic statistical reporting for articles published in clinical medical journals: the SAMPL guidelines. In: *Science Editors' Handbook*. Smart P, Maisonneuve H, Polderman A, eds. European Association of Science Editors; 2013.
404. Binder H, Sauerbrei W, Royston P. Comparison between splines and fractional polynomials for multivariable model building with continuous covariates: a simulation study with continuous response. *Stat Med*. 2013;32(13):2262–2277. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.5639>
405. Harrison DA, Parry GJ, Carpenter JR, et al. A new risk prediction model for critical care: the Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC) model. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1091–1098. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259468.24532.44>
406. Brady AR, Harrison D, Black S, et al. Assessment and optimization of mortality prediction tools for admissions to pediatric intensive care in the United Kingdom. *Pediatrics*. 2006;117(4):e733–e742. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1853>
407. Kuijpers T, van der Windt DA, van der Heijden GJ, et al. A prediction rule for shoulder pain related sick leave: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2006;7:97. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-7-97>
408. Pocock SJ, McCormack V, Gueyffier F, et al. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials. *BMJ*. 2001;323(7304):75–81. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7304.75>
409. Casikar I, Lu C, Reid S, Condous G. Prediction of successful expectant management of first trimester miscarriage: development and validation of a new mathematical model. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2013;53(1):58–63. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.12053>
410. Godoy G, Chong KT, Cronin A, et al. Extent of pelvic lymph node dissection and the impact of standard template dissection on nomogram prediction of lymph node involvement. *Eur Urol*. 2011;60(2):195–201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.016>
411. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part II: multivariate data analysis — an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer*. 2003;89(3):431–436. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601119>
412. Wells P, Anderson D, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416–420.
413. Cole TJ. Scaling and rounding regression coefficients to integers. *Appl Stat*. 1993;42(1):261–268. doi: <https://doi.org/10.2307/2347432>
414. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23(10):1631–1660. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1742>
415. Moons KG, Harrell FE, Steyerberg EW. Should scoring rules be based on odds ratios or regression coefficients? *J Clin Epidemiol*. 2002;55(10):1054–1055. doi: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(02\)00453-5](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(02)00453-5)
416. Nijman RG, Vergouwe Y, Thompson M, et al. Clinical prediction model to aid emergency doctors managing febrile children at risk of serious bacterial infections: diagnostic study. *BMJ*. 2013;346:f1706. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f1706>
417. Royston P, Altman DG. Visualizing and assessing discrimination in the logistic regression model. *Stat Med*. 2010;29(24):2508–2520. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.3994>

418. Taş U, Steyerberg EW, Bierma-Zeinstra SM, et al. Age, gender and disability predict future disability in older people: the Rotterdam Study. *BMC Geriatrics*. 2011;11:22. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-22>
419. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983;148(3):839–843. doi: <https://doi.org/10.1148/radiology.148.3.6878708>
420. Pencina MJ, D'Agostino RB, Steyerberg EW. Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med*. 2011;30(1):11–21. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4085>
421. Pepe MS, Janes H. Reporting standards are needed for evaluations of risk reclassification. *Int J Epidemiol*. 2011;40(4):1106–1108. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyr083>
422. Vickers AJ, Cronin AM. Traditional statistical methods for evaluating prediction models are uninformative as to clinical value: towards a decision analytic framework. *Semin Oncol*. 2010;37(1):31–38. doi: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2009.12.004>
423. Sanders MS, de Jonge RC, Terwee CB, et al. Addition of host genetic variants in a prediction rule for post meningitis hearing loss in childhood: a model updating study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:340. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-340>
424. Kramer AA, Zimmerman JE. A predictive model for the early identification of patients at risk for a prolonged intensive care unit length of stay. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2010;10:27. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-10-27>
425. Neely D, Feinglass J, Wallace WH. Developing a predictive model to assess applicants to an internal medicine residency. *J Grad Med Educ*. 2010;2(1):129–132. doi: <https://doi.org/10.4300/JGME-D-09-00044.1>
426. 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>
427. Horton R. The hidden research paper. *JAMA*. 2002;287(21):2775–2778. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.287.21.2775>
428. 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>
429. Ioannidis JP. Research needs grants, funding and money — missing something? *Eur J Clin Invest*. 2012;42(4):349–351. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02617.x>
430. Janssens AC, Ioannidis JP, Bedrosian S, et al. Strengthening the reporting of genetic risk prediction studies (GRIPS): explanation and elaboration. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(9):1010–1035. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02493.x>
431. Collins GS. Cardiovascular disease risk prediction in the UK. *Primary Care Cardiovascular Journal*. 2013;6:125–128.
432. Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2584. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2584>
433. Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2010;340:c2442. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c2442>
434. Perry JJ, Sharma M, Sivilotti ML, et al. Prospective validation of the ABCD2 score for patients in the emergency department with transient ischemic attack. *CMAJ*. 2011;183(10):1137–1145. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.101668>
435. Clarke M, Chalmers I. Discussion sections in reports of controlled trials published in general medical journals: islands in search of continents? *JAMA*. 1998;280(3):280–282. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.3.280>
436. Ioannidis JP, Polyzos NP, Trikalinos TA. Selective discussion and transparency in microarray research findings for cancer outcomes. *Eur J Cancer*. 2007;43(13):1999–2010. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.05.019>
437. Van den Bosch JE, Moons KG, Bonsel GJ, Kalkman CJ. Does measurement of preoperative anxiety have added value for predicting postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg*. 2005;100(5):1525–1532. doi: <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000149325.20542.D4>
438. Kappen TH, Moons KG, van Wolfswinkel L, et al. Impact of risk assessments on prophylactic antiemetic prescription and the incidence of postoperative nausea and vomiting: a cluster-randomized trial. *Anesthesiology*. 2014;120(2):343–354. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000009>
439. Poldervaart JM, Reitsma JB, Koffijberg H, et al. The impact of the HEART risk score in the early assessment of patients with acute chest pain: design of a stepped wedge, cluster randomised trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2013;13:77. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2261-13-77>
440. Hutchings HA, Evans BA, Fitzsimmons D, et al. Predictive risk stratification model: a progressive cluster-randomised trial in chronic conditions management (PRISMATIC) research protocol. *Trials*. 2013;14:301. doi: <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-301>
441. Ioannidis JP. More than a billion people taking statins? Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA*. 2014;311(5):463–464. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284657>
442. Ioannidis JP, Tzoulaki I. What makes a good predictor? The evidence applied to coronary artery calcium score. *JAMA*. 2010;303(16):1646–1647. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2010.503>
443. Mrdovic I, Savic L, Krljanac G, et al. Predicting 30-day major adverse cardiovascular events after primary percutaneous coronary intervention. The RISK-PCI score. *Int J Cardiol*. 2013;162(3):220–227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.071>
444. Ridker PM, Paynter NP, Rifai N, et al. C-reactive protein and parental history improve global cardiovascular risk prediction: the Reynolds Risk Score for men. *Circulation*. 2008;118(22):2243–2251. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.814251>
445. *World Medical Association. Declaration of Geneva*. Available online: www.wma.net/en/30publications/10policies/g1. Accessed on June 24, 2008.
446. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. *Bull Med Ethics*. 2002;182:17–23.
447. Arnold DH, Gebretsadik T, Abramo TJ, et al. The Acute Asthma Severity Assessment Protocol (AASAP) study: objectives and methods of a study to develop an acute asthma clinical prediction rule. *Emerg Med J*. 2012;29(6):444–450. doi: <https://doi.org/10.1136/emj.2010.110957>
448. Azagra R, Roca G, Encabo G, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO FRAX tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:30. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-30>
449. Collins SP, Lindsell CJ, Jenkins CA, et al. Risk stratification in acute heart failure: rationale and design of the STRATIFY and DECIDE studies. *Am Heart J*. 2012;164(6):825–834. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.07.033>
450. Hafkamp-de Groen E, Lingsma HF, Caudri D, et al. Predicting asthma in preschool children with asthma symptoms: study rationale and design. *BMC Pulm Med*. 2012;12:65. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-65>
451. Hess EP, Wells GA, Jaffe A, Stiell IG. A study to derive a clinical decision rule for triage of emergency department patients with chest pain: design and methodology. *BMC Emerg Med*. 2008;8:3. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-227X-8-3>
452. Horisberger T, Harbarth S, Nadal D, et al. G-CSF and IL-8 for early diagnosis of sepsis in neonates and critically ill children — safety and cost effectiveness of a new laboratory prediction model: study protocol of a randomized controlled trial [ISRCTN91123847]. *Crit Care*. 2004;8:R443–R450. doi: <https://doi.org/10.1186/cc2971>
453. Liman TG, Zietemann V, Wiedmann S, et al. Prediction of vascular risk after stroke — protocol and pilot data of the Prospective Cohort with Incident Stroke (PROSCIS). *Int J Stroke*. 2013;8(6):484–490. doi: <https://doi.org/10.1186/cc2971>
454. Mann DM, Kannry JL, Edonyabo D, et al. Rationale, design, and implementation protocol of an electronic health record integrated clinical prediction rule (iCPR) randomized trial in primary care. *Implement Sci*. 2011;6:109. doi: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-6-109>

455. Meijis MF, Bots ML, Voncken EJ, et al. Rationale and design of the SMART Heart study: a prediction model for left ventricular hypertrophy in hypertension. *Neth Heart J*. 2007;15(9):295–298. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03086003>
456. Mrdovic I, Savic L, Perunicic J, et al. Development and validation of a risk scoring model to predict net adverse cardiovascular outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients pretreated with 600 mg clopidogrel: rationale and design of the RISK-PCI study. *J Interv Cardiol*. 2009;22(4):320–328. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8183.2009.00476.x>
457. Nee RJ, Vicenzino B, Jull GA, et al. A novel protocol to develop a prediction model that identifies patients with nerve-related neck and arm pain who benefit from the early introduction of neural tissue management. *Contemp Clin Trials*. 2011;32(5):760–770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cct.2011.05.018>
458. Pita-Fernández S, Pértega-Díaz S, Valdés-Cañedo F, et al. Incidence of cardiovascular events after kidney transplantation and cardiovascular risk scores: study protocol. *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11:2. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2261-11-2>
459. Sanfelix-Genoves J, Peiro S, Sanfelix-Gimeno G, et al. Development and validation of a population-based prediction scale for osteoporotic fracture in the region of Valencia, Spain: the ESOSVAL-R study. *BMC Public Health*. 2010;10:153. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-153>
460. Siebeling L, terRiet G, van der Wal WM, et al. ICE COLD ERIC — International collaborative effort on chronic obstructive lung disease: exacerbation risk index cohorts — study protocol for an international COPD cohort study. *BMC Pulm Med*. 2009;9:15. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-15>
461. Canadian CT Head and C-Spine (CCC) Study Group. Canadian C-Spine Rule study for alert and stable trauma patients: I. Background and rationale. *CJEM*. 2002;4(2):84–90.
462. Canadian CT Head and C-Spine (CCC) Study Group. Canadian C-Spine Rule study for alert and stable trauma patients: II. Study objectives and methodology. *CMAJ*. 2002;4(3):185–193.
463. van Wonderen KE, van der Mark LB, Mohrs J, et al. Prediction and treatment of asthma in preschool children at risk: study design and baseline data of a prospective cohort study in general practice (ARCADE). *BMC Pulm Med*. 2009;9:13. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-9-13>
464. Waldron CA, Gallacher J, van der Weijden T, et al. The effect of different cardiovascular risk presentation formats on intentions, understanding and emotional affect: a randomised controlled trial using a web-based risk formatter (protocol). *BMC Med Inform Decis Mak*. 2010;10:41. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6947-10-41>
465. Laine C, Guallar E, Mulrow C, et al. Closing in on the truth about recombinant human bone morphogenetic protein-2: evidence synthesis, data sharing, peer review, and reproducible research. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):916–918. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-12-201306180-00012>
466. Peng RD. Reproducible research and Biostatistics. *Biostatistics*. 2009;10(3):405–408. doi: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxp014>
467. Keiding N. Reproducible research and the substantive context. *Biostatistics*. 2010;11(3):376–378. doi: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxq033>
468. Vickers AJ. Whose data set is it anyway? Sharing raw data from randomized trials. *Trials*. 2006;7:15. doi: <https://doi.org/10.1186/1745-6215-7-15>
469. Riley RD, Abrams KR, Sutton AJ, et al. Reporting of prognostic markers: current problems and development of guidelines for evidence-based practice in the future. *Br J Cancer*. 2003;88(8):1191–1198. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600886>
470. Riley RD, Sauerbrei W, Altman DG. Prognostic markers in cancer: the evolution of evidence from single studies to meta-analysis, and beyond. *Br J Cancer*. 2009;100(8):1219–1229. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604999>
471. Riley RD, Simmonds MC, Look MP. Evidence synthesis combining individual patient data and aggregate data: a systematic review identified current practice and possible methods. *J Clin Epidemiol*. 2007;60(5):431–439. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.09.009>
472. Hemingway H, Riley RD, Altman DG. Ten steps towards improving prognosis research. *BMJ*. 2009;339:b4184. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b4184>
473. Groves T. BMJ policy on data sharing. *BMJ*. 2010;340:c564. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c564>
474. Marchionni L, Afsari B, Geman D, Leek JT. A simple and reproducible breast cancer prognostic test. *BMC Genomics*. 2013;14:336. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-336>
475. Loder E, Groves T, Macauley D. Registration of observational studies. *BMJ*. 2010;340:c950. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c950>
476. Chavers S, Fife D, Wacholtz M, et al. Registration of Observational Studies: perspectives from an industry-based epidemiology group. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(10):1009–1013. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.2221>
477. Should protocols for observational studies be registered? *Lancet*. 2010;375(9712):348. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60148-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60148-1)
478. 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>
479. The registration of observational studies — when metaphors go bad. *Epidemiology*. 2010;21(5):607–609. doi: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181eafbcf>
480. Sørensen HT, Rothman KJ. The prognosis of research. *BMJ*. 2010;340:c703. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c703>
481. Vandenbroucke JP. Registering observational research: second thoughts. *Lancet*. 2010;375(9719):982–983. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60437-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60437-0)
482. Williams RJ, Tse T, Harlan WR, Zarin DA. Registration of observational studies: Is it time? *CMAJ*. 2010;182(15):1638–1642. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.092252>
483. Lenzer J. Majority of panelists on controversial new cholesterol guideline have current or recent ties to drug manufacturers. *BMJ*. 2013;347:f6989. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6989>
484. Lenzer J, Hoffman JR, Furberg CD, Ioannidis JP. Ensuring the integrity of clinical practice guidelines: a tool for protecting patients. *BMJ*. 2013;347:f5535. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5535>
485. Simera I. Get the content right: following reporting guidelines will make your research paper more complete, transparent and usable. *J Pak Med Assoc*. 2013;63(2):283–285.
486. Simera I, Kirtley S, Altman DG. Reporting clinical research: guidance to encourage accurate and transparent research reporting. *Maturitas*. 2012;72(1):84–87. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.02.012>
487. Simera I, Moher D, Hirst A, et al. Transparent and accurate reporting increases reliability, utility, and impact of your research: reporting guidelines and the EQUATOR Network. *BMC Med*. 2010;8:24. doi: <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-24>
488. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:264–269.
489. Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, et al. Strengthening the Reporting of Genetic Association Studies (STREGA): an extension of the STROBE statement. *PLoS Med*. 2009;6(2):e22. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000022>
490. Kilkenny C, Browne W, Cuthill IC, et al. Animal research: reporting in vivo experiments: the ARRIVE guidelines. *J Gene Med*. 2010;12(7):561–563. doi: <https://doi.org/10.1002/jgm.1473>
491. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Med Case Rep*. 2013;7:223. doi: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-7-223>
492. Marshall A, Altman DG, Royston P, Holder RL. Comparison of techniques for handling missing covariate data within prognostic modelling studies: a simulation study. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:7. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-7>
493. Little RJ, Rubin DB. *Statistical Analysis With Missing Data*. Hoboken, NJ: Wiley; 2002.
494. Rubin DB. *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. New York: J. Wiley & Sons; 1987.
495. White IR, Royston P, Wood AM. Multiple imputation using chained equations: issues and guidance for practice. *Stat Med*. 2011;30(4):377–399. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4067>

496. Harel O, Pellowski J, Kalichman S. Are we missing the importance of missing values in HIV prevention randomized clinical trials? Review and recommendations. *AIDS Behav.* 2012;16(6):1382–1393. doi: <https://doi.org/10.1007/s10461-011-0125-6>
497. Schafer JL. Multiple imputation: a primer. *Stat Methods Med Res.* 1999;8(1):3–15. doi: <https://doi.org/10.1177/096228029900800102>
498. Marshall A, Altman DG, Holder RL, Royston P. Combining estimates of interest in prognostic modelling studies after multiple imputation: current practice and guidelines. *BMC Med Res Methodol.* 2009;9:57. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-9-57>
499. van Buuren S, Boshuizen HC, Knook DL. Multiple imputation of missing blood pressure covariates in survival analysis. *Stat Med.* 1999;18(6):681–694. doi: [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19990330\)18:6<681::aid-sim71>3.0.co;2-r](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19990330)18:6<681::aid-sim71>3.0.co;2-r)
500. Wood AM, White IR, Royston P. How should variable selection be performed with multiply imputed data? *Stat Med.* 2008;27(17):3227–3246. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.3177>
501. Turner EL, Dobson JE, Pocock SJ. Categorisation of continuous risk factors in epidemiological publications: a survey of current practice. *Epidemiol Perspect Innov.* 2010;7:9. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-5573-7-9>
502. van Walraven C, Hart RG. Leave 'em alone — why continuous variables should be analyzed as such. *Neuroepidemiology.* 2008;30(3):138–139. doi: <https://doi.org/10.1159/000126908>
503. Vickers AJ, Lilja H. Cutpoints in clinical chemistry: time for fundamental reassessment. *Clin Chem.* 2009;55(1):15–17. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.114694>
504. Bennette C, Vickers A. Against quantiles: categorization of continuous variables in epidemiologic research, and its discontents. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:21. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-21>
505. Dawson NV, Weiss R. Dichotomizing continuous variables in statistical analysis: a practice to avoid. *Med Decis Making.* 2012;32(2):225–226. doi: <https://doi.org/10.1177/0272989X12437605>
506. Royston P, Altman DG. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling. *Appl Stat.* 1994;43(3):429–467. doi: <https://doi.org/10.2307/2986270>
507. Harrell FE, Lee KL, Pollock BG. Regression models in clinical studies: determining relationships between predictors and response. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(15):1198–1202. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/80.15.1198>
508. Schumacher M, Binder H, Gerds T. Assessment of survival prediction models based on microarray data. *Bioinformatics.* 2007;23(14):1768–1774. doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btm232>
509. Subramanian J, Simon R. Gene expression-based prognostic signatures in lung cancer: ready for clinical use? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(7):464–474. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq025>
510. Dupuy A, Simon RM. Critical review of published microarray studies for cancer outcome and guidelines on statistical analysis and reporting. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(2):147–157. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djk018>
511. Boulesteix AL. Validation in bioinformatics and molecular medicine. *Brief Bioinform.* 2011;12(3):187–188. doi: <https://doi.org/10.1093/bib/bbr027>
512. Jelizarow M, Guillemot V, Tenenhaus A, et al. Over-optimism in bioinformatics: an illustration. *Bioinformatics.* 2010;26(16):1990–1998. doi: <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq323>
513. Vickers AJ, Cronin AM. Everything you always wanted to know about evaluating prediction models (but were too afraid to ask). *Urology.* 2010;76(6):1298–1301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2010.06.019>
514. Austin PC, Steyerberg EW. Graphical assessment of internal and external calibration of logistic regression models by using loess smoothers. *Stat Med.* 2014;33(3):517–535. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.5941>
515. Crowson CS, Atkinson EJ, Therneau TM. Assessing calibration of prognostic risk scores. *Stat Methods Med Res.* 2016;25(4):1692–1706. doi: <https://doi.org/10.1177/0962280213497434>
516. Vach W. Calibration of clinical prediction rules does not just assess bias. *J Clin Epidemiol.* 2013;66(11):1296–1301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.06.003>
517. Miller ME, Hui SL, Tierney WM. Validation techniques for logistic-regression models. *Stat Med.* 1991;10(8):1213–1226. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4780100805>
518. Cox DR. Two further applications of a model for binary regression. *Biometrika.* 1958;45:562–565.
519. D'Agostino RB, Nam BH. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: *Handbook of Statistics, Survival Methods.* Balakrishnan N, Rao CR, eds. Amsterdam: Elsevier; 2004. pp. 1–25.
520. Grønnesby JK, Borgan O. A method for checking regression models in survival analysis based on the risk score. *Lifetime Data Anal.* 1996;2(4):315–328. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00127305>
521. Bertolini G, D'Amico R, Nardi D, et al. One model, several results: the paradox of the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test for the logistic regression model. *J Epidemiol Biostat.* 2000;5(4):251–253.
522. Kramer AA, Zimmerman JE. Assessing the calibration of mortality benchmarks in critical care: the Hosmer-Lemeshow test revisited. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2052–2056. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000275267.64078.B0>
523. Marcin JP, Romano PS. Size matters to a model's fit. *Crit Care Med.* 2007;35(9):2212–2213. doi: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000281522.70992.EF>
524. Bannister CA, Poole CD, Jenkins-Jones S, et al. External validation of the UKPDS risk engine in incident type 2 diabetes: a need for new type 2 diabetes-specific risk equations. *Diab Care.* 2014;37(2):537–545. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1159>
525. Van Hoorde K, Vergouwe Y, Timmerman D, et al. Assessing calibration of multinomial risk prediction models. *Stat Med.* 2014;33(15):2585–2596. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.6114>
526. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem.* 2008;54(1):17–23. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2007.096529>
527. Pencina MJ, D'Agostino RB, Song L. Quantifying discrimination of Framingham risk functions with different survival C statistics. *Stat Med.* 2012;31(15):1543–1553. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4508>
528. Van Calster B, Van Belle V, Vergouwe Y, et al. Extending the c-statistic to nominal polytomous outcomes: the polytomous discrimination index. *Stat Med.* 2012;31(23):2610–2626. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.532>
529. Wolbers M, Blanche P, Koller MT, et al. Concordance for prognostic models with competing risks. *Biostatistics.* 2014;15(3):526–539. doi: <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxt059>
530. Pencina MJ, D'Agostino RB, Demler OV. Novel metrics for evaluating improvement in discrimination: net reclassification and integrated discrimination improvement for normal variables and nested models. *Stat Med.* 2012;31(2):101–113. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.4348>
531. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part III: multivariate data analysis — choosing a model and assessing its adequacy and fit. *Br J Cancer.* 2003;89(4):605–611. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601120>
532. Moons KG, de Groot JA, Bouwmeester W, et al. Critical appraisal and data extraction for the systematic reviews of prediction modelling studies: the CHARMS checklist. *PLoS Med.* 2014;11(10):e1001744. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001744>
533. Moons K.G.M., Altman D.G., Reitsma J.B. и др. Прозрачная отчетность о многофакторной предсказательной модели для индивидуального прогнозирования или диагностики (TRIPOD): разъяснения и уточнения // *Digital Diagnostics.* — 2022. — Т. 3. — № 3. — С. 232–322. — doi: <https://doi.org/10.17816/DD110794> [Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. Translation in to Russian. *Digital Diagnostics.* 2022;3(3):232–322. doi: <https://doi.org/10.17816/DD110794>]

Е.В. Шестак^{1, 2}, О.П. Ковтун²¹ Екатеринбургский клинический перинатальный центр, Екатеринбург, Российская Федерация² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

Вопросы анальгезии и седации новорожденных детей при длительной искусственной вентиляции легких

Контактная информация:

Шестак Евгений Вячеславович, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорождённых Екатеринбургского клинического перинатального центра, ассистент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета Уральского государственного медицинского университета

Адрес: 620066, Екатеринбург, ул. Коммунальная, 3, тел.: +7 (343) 374-51-27, e-mail: shestakev@yandex.ru

Статья поступила: 04.01.2023, принята к печати: 14.04.2023

Представлена актуальная информация о медикаментозных препаратах, применяемых для анальгезии и седации новорожденных детей в условиях отделения реанимации при проведении искусственной вентиляции легких. Приведен обзор исследований наиболее часто используемых седативных и анальгетических средств — опиоидов, ацетаминофена, кетамина, мидазолама, дексмететомидина, пропофола. Представлен анализ их эффективности и риска развития краткосрочных и отдаленных нежелательных эффектов, в том числе связанных с формированием нервной системы ребенка. Обсуждается применение препаратов как в монотерапии, так и в сочетании с другими лекарственными средствами для анальгезии и седации.

Ключевые слова: новорожденные, боль, стресс, искусственная вентиляция легких, опиоиды, мидазолам, дексмететомидин, кетамин, пропофол

Для цитирования: Шестак Е.В., Ковтун О.П. Вопросы анальгезии и седации новорожденных детей при длительной искусственной вентиляции легких. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(2):188–194.

doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2536>

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что ребенок уже с 24 нед гестации может испытывать боль и дискомфорт даже в результате рутинного ухода [1, 2]. В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) пациент регулярно подвергается неизбежным и интенсивным инвазивным манипуляциям [3]. Однако незрелость центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей не отменяет их реакцию на боль, которая проявляется системными изменениями в организме с развитием неспецифических клинических симптомов — изменением частоты сердечных сокращений (бради- и тахикардии), сатурации крови, артериального давления, уровня кортизола и лактата, а также поведенческими реакциями — угнетения, но чаще агитации [4–6]. Краткосрочную болевую реакцию у младенца

вызывают венепункция, забор крови в результате прокола пятки, установка гастрального зонда и санация [7, 8]. Однако при продолжительной госпитализации новорожденные испытывают периодическую и длительную боль от перечисленных манипуляций, а также вследствие искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и санации трахеи в ОРИТН [9–11]. Соответственно введение наркотических анальгетиков положительно влияет на поведенческие показатели комфорта у новорожденных, находящихся на ИВЛ [5, 12]. И хотя современная неонатальная помощь предполагает использование преимущественно неинвазивных методов респираторной поддержки [13], инвазивная ИВЛ в первые дни после рождения, а также пролонгированная вентиляция в последующем проводятся у почти 60% глубоко недоношенных пациентов [14]. При этом средняя продолжитель-

Evgenii V. Shestak^{1, 2}, Olga P. Kovtun²¹ Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russian Federation² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Analgesia and Sedation in Newborns with Long-Term Mechanical Ventilation

Relevant data on drugs used for analgesia and sedation in newborns in the intensive care units during mechanical ventilation is presented. The overview of studies on the most common sedatives and analgesics (opioids, acetaminophen, ketamine, midazolam, dexmedetomidine, propofol) is provided. Analysis of their efficacy and risk of short-term and long-term adverse effects is presented, including those associated with the child's nervous system development. The use of drugs both as monotherapy and in combination with other medications for analgesia and sedation is being discussed.

Keywords: newborns, pain, stress, mechanical ventilation, opioids, midazolam, dexmedetomidine, ketamine, propofol

For citation: Shestak Evgenii V., Kovtun Olga P. Analgesia and Sedation in Newborns with Long-Term Mechanical Ventilation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(2):188–194. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2536>

ность ИВЛ у таких детей (показано на примере выживших недоношенных с весом при рождении 501–1000 г) может достигать 23 сут, а у 7% детей — ≥ 60 сут [15].

Длительная респираторная поддержка чаще всего обусловлена респираторными заболеваниями — бронхолегочной дисплазией, пневмонией, персистирующей легочной гипертензией, а также нарушениями функций ЦНС [16]. Последние протекают при отсутствии или угнетении самостоятельного дыхания ребенка, на фоне бульбарных поражений, тогда как легкие в большинстве случаев остаются интактными (во всяком случае, до присоединения инфекции и развития пневмонии или бронхоолита) [17]. Напротив, при первичном легочном повреждении сознание ребенка зачастую сохранено, а ИВЛ может характеризоваться высокими параметрами среднего давления в дыхательных путях, что при увеличении двигательной активности ребенка может приводить к вентилятор-ассоциированному повреждению легких [18]. Современные аппараты и вспомогательные режимы ИВЛ в большинстве случаев позволяют добиться синхронизации дыхания ребенка с респиратором [19], однако распространенными в ОРИТН являются эмоционально и двигателью активные пациенты, сопротивляющиеся вентиляции, что затрудняет подбор оптимальной респираторной стратегии [20]. Более того, сочетание агрессивных параметров ИВЛ и несинхронности самостоятельных вдохов ребенка и аппаратных вдохов часто приводит к повреждению легких, усугублению течения бронхолегочной дисплазии и синдрому утечки воздуха [18]. В связи с этим врач ОРИТН ежедневно вынужден выбирать между сохранением самостоятельных попыток вдоха ребенка и его анальгезией с целью синхронизации дыхания пациента с ИВЛ.

Современные клинические руководства рекомендуют принятие в медицинских организациях системы мер по оценке боли и стресса у новорожденных, включая выбор шкал для этих целей, обучение работе со шкалами медицинского персонала и родителей и на основании полученных оценок принятие решения о необходимости седации и анальгезии [20–22]. Не так однозначен выбор препарата для медикаментозной седации и анальгезии. В этой связи следует учитывать, что нелеченая боль и стресс негативно влияют на качество жизни и здоровье ребенка как в краткосрочной, так и отдаленной перспективе [23, 24]. Однако применение медикаментозной терапии сопряжено с риском серьезных нежелательных явлений. Крупных исследований безопасной продолжительности медикаментозной седации и анальгезии у новорожденных на ИВЛ ранее не проводилось. Равно как нет и единого мнения об их необходимости. Тем не менее, метаанализ результатов исследований более 2 тыс. новорожденных разных гестационных сроков на ИВЛ не обнаружил преимуществ рутинного использования опиоидов для анальгезии младенцев [25], что подтвердило результаты более раннего метаанализа [26].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ СПОСОБЫ СЕДАЦИИ И АНАЛЬГЕЗИИ

Обеспечение общего комфорта пациента (обеспечение физиологического положения, уменьшение давления на ткани датчиков и повязок) снижает уровень стресса и является важным нефармакологическим мероприятием в ОРИТН в дополнение к проводимой медикаментозной анальгезии. Широкое и системное внедрение таких способов в рутинную практику интенсивных неонатальных отделений может значительно снизить потребность в применении анальгетических препаратов [27].

Эффективной мерой профилактики и снижения стресса является оптимизация окружающей среды ребенка — уменьшение акустических и световых раздражителей в палате, создание термонейтральных условий, а также рационализация и сокращение диагностических и инвазивных процедур [28, 29]. К нефармакологическим способам анальгезии, применяемым в неонатологии, можно отнести пероральное введение сладких растворов (в концентрации 12–75%), например сахарозы (24%) [30], грудного молока (также обладающего сладким вкусом) [31], пеленание ребенка и физиологическую укладку [32, 33], а также контакт «кожа-к-коже», или «метод кенгуру» [34, 35]. Необходимо отметить, что анальгетический эффект нефармакологических методов анальгезии в многочисленных исследованиях изучали в отношении влияния на непродолжительную процедурную боль, но не на боль средней и сильной интенсивности. В настоящее время неизвестна эффективность и обоснованность применения перечисленных методов при хронической боли, в том числе и при ИВЛ [36]. Более того, некоторые нефармакологические методы, например ненутритивное сосание, сложновыполнимы у новорожденных, подвергающихся механической вентиляции [37].

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

Нестероидные противовоспалительные препараты

Использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) — ибупрофена, индометацина, кеторолака — не является оптимальным способом анальгезии новорожденных, в первую очередь в связи с высоким риском побочных эффектов: кровотечения, в том числе желудочно-кишечного, нарушения агрегации тромбоцитов, снижения скорости клубочковой фильтрации, гипербилирубинемии [38, 39].

Ацетаминофен является жаропонижающим средством, а также слабым анальгетиком, использование которого возможно у новорожденных детей. В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности препарата в монотерапии острой боли [40, 41], однако есть данные, что в комбинации с наркотическими анальгетиками для лечения послеоперационной боли ацетаминофен обладает опиоидсберегающим эффектом [42, 43]. Исследования эффективности ацетаминофена в лечении боли и стресса у детей на ИВЛ отсутствуют. Гепато- и нефротоксичность в результате применения ацетаминофена у новорожденных возникают редко — в отличие от перечисленных выше НПВП и применения ацетаминофена у детей более старшего возраста [39, 43, 44]. Вместе с этим важно учитывать, что пероральное введение ацетаминофена новорожденным характеризуется более медленным клиренсом — в отличие от детей старшего возраста [45, 46]. Достаточно широко в неонатальной практике используется ректальная форма препарата, что связано с необходимостью послеоперационной анальгезии и нулевым энтеральным статусом пациента, однако его эффективность и оптимальная доза остаются дискуссионными вопросами [47]. Более того, в рандомизированном исследовании было показано, что использование ректальной формы ацетаминофена может усилить реакцию на стресс у новорожденных после вакуум-экстракции или извлечения щипцами [48]. Внутривенную форму ацетаминофена с целью анальгезии у новорожденных применяют редко, в основном при невозможности использовать энтеральную форму препарата (например, в послеоперационном периоде) [49]. В исследованиях медикаментозной терапии открытого артериального протока с использованием внутривенного ацетаминофена

была отмечена более низкая частота побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и почек в сравнении с ибупрофеном [50].

Опиоиды

Опиоиды широко используются для лечения боли у пациентов всех возрастов, хотя частота их применения в старших возрастных группах выше [51]. По данным европейского проспективного когортного исследования EUROPAIN, из более чем 2 тыс. новорожденных на ИВЛ морфин получали 43%, фентанил — 29%, мидазолам — 25% [51]. Другие наркотические опиоидные анальгетики (ремифентанил, суфентанил, альфентанил и комбинированный препарат трамадол) используются в неонатальной практике значительно реже, а данные об их эффективности немногочисленны и сомнительны [52–54]. Важной составляющей опиоидной терапии является не только ее анальгетический, но и седативный эффект [52]. Использование опиоидов может быть периодическим (болюсное введение препарата одномоментно или микроструйно в течение 30–60 мин) и пролонгированным (непрерывное микроструйное введение препарата в течение суток и более). Согласительные рекомендации Американской академии педиатрии (AAP), Канадского педиатрического общества (CSP) [21], Европейского общества детской анестезиологии (ESPA) [22] и руководства [20, 12] указывают на необходимость ограничения пролонгированного введения наркотических анальгетиков и вместе с этим обязательной оценки уровня боли и стресса у пациентов в неонатальных реанимациях.

Морфин обладает выраженными анальгетическими свойствами, но вместе с тем и наиболее сильными побочными эффектами у новорожденных. Среди краткосрочных нежелательных эффектов описаны угнетение дыхания, депрессия гемодинамики, парез кишечника и задержка мочи [24], тогда как долгосрочные эффекты (месяцы и годы) применения морфина в неонатальном периоде, в том числе и на ЦНС, остаются неясными. В крупном исследовании NEOPAIN, включившем 898 недоношенных новорожденных на ИВЛ, показано, что внутривенное введение морфина уменьшает клинические признаки боли, но при этом может вызывать тяжелые внутрижелудочковые кровотечения и ухудшать общий исход лечения [55]. Что же касается отсроченных исходов, не обнаружено каких-либо неблагоприятных последствий для интеллекта детей в возрасте 5–6 лет, получавших в неонатальном периоде анальгезию морфином на ИВЛ [56]. Пероральное введение морфина детям при спонтанном дыхании с целью процедурной анальгезии, по данным одного рандомизированного исследования, нецелесообразно, так как может вызывать стойкое апноэ с потребностью в механической вентиляции [57]. Кроме того, установлено, что длительное (медиана — 13 сут) применение перорального морфина у новорожденных детей на ИВЛ в 65% случаев приводило к синдрому отмены [58].

Фентанил, в отличие от морфина, обладает более быстрым и краткосрочным действием с минимальными неблагоприятными эффектами на гемодинамику, перистальтику кишечника, задержку мочи, меньшим седативным эффектом и менее выраженным синдромом отмены [59–61]. В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях с участием новорожденных было установлено, что фентанил эффективно уменьшает поведенческие реакции младенцев на боль (по шкалам боли и седации EDIN и Hartwig), а также снижает уровень гормонов стресса (катехоламинов и кортизола) [62–64]. К побочным эффектам фентанила также относятся угнетение дыхания с увеличением продолжительности ИВЛ

и задержка пассажа кишечного содержимого, что проиллюстрировано в одном из исследований у недоношенных детей менее 32 нед гестации [20]. Однако по результатам кокрейновского обзора не обнаружено влияния инфузии морфина и фентанила у новорожденных на ИВЛ на продолжительность ИВЛ и смертность [25].

По результатам упомянутого выше систематического обзора нельзя сделать однозначных выводов о влиянии опиоидов на развитие ЦНС в возрасте 18–24 мес и на купирование боли у новорожденных, находящихся на ИВЛ. В ретроспективном исследовании 936 недоношенных показано, что дети, получавшие опиоиды и бензодиазепины, имели больше сопутствующих заболеваний (внутрижелудочковое кровоизлияние, некротизирующий энтероколит, тяжелая бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных) с более длительной госпитализацией и нарушением развития нервной системы к 2-летнему скорректированному возрасту по сравнению с детьми, получавшими только один препарат или вообще без данной терапии [65]. Кроме того, показано, что применение опиоидов в неонатальном периоде ассоциировано с уменьшением объема мозжечка, а также ухудшением когнитивных и моторных функций на первом году жизни ребенка [27].

Кетамин

В неонатологии исследования кетамина — антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата — ограничены терапией рефрактерных судорог, процедурной анальгезией и седацией [66–68]. Препарат является единственным анальгетиком с сильным седативным эффектом, не угнетает самостоятельное дыхание пациента, не вызывает нарушения гемодинамики, увеличивает частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление и вместе с этим вызывает бронходилатацию [68, 69]. Таким образом, кетамин может рассматриваться как альтернатива опиоидам, особенно у новорожденных с гемодинамической нестабильностью. Помимо внутривенного введения кетамина, изучается эффективность его интраназального применения для снижения количества инвазивных процедур [70, 71]. Среди побочных эффектов кетамина у детей можно выделить рвоту, агитацию, ларингоспазм и апноэ, однако все они возникают, как правило, при интраназальном применении препарата у неинтубированных детей в результате его попадания в носоглотку и надгортанник [72, 73].

Исследования кетамина на новорожденных крысах показали негативное влияние препарата на ЦНС, в частности на способность к обучению и память [74], ингибирование пролиферации и дифференцировки нервных стволовых клеток гиппокампа [75], возникновение когнитивных нарушений (снижение способности к пространственному обучению и памяти) [76]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования по определению показаний, эффективности и безопасности применения кетамина у новорожденных детей.

Мидазолам

Мидазолам является одним из самых распространенных препаратов, используемых для седации новорожденных, находящихся на ИВЛ [51]. Применение мидазолама рассматривается в рамках стратегии краткосрочной терапии при неэффективности опиоидных анальгетиков, уменьшении их дозы и при невозможности путем подбора параметров ИВЛ синхронизировать дыхание пациента с респиратором [77]. Важно отметить, что мидазолам не обладает анальгетическим действием, что может привести к недооценке поведенческих проявлений боли

у новорожденного [77]. Мидазолам так же, как и кетамин, имеет интраназальную форму выпуска, применяемую для процедурной седации и премедикации у детей перед оперативным вмешательством [73, 75]. В обсервационном исследовании было показано, что применение опиоидов и/или мидазолама у недоношенных до 32 нед гестации на ИВЛ ассоциировалось с повышением выживаемости без каких-либо различий в отношении умеренных или тяжелых сенсомоторных нарушений в возрасте 2 лет [77]. Также не отмечено отрицательного влияния непрерывной инфузии мидазолама в дозах, соответствующих гестационному возрасту ребенка [78]. Показан сравнимый седативный эффект комбинации мидазолама и морфина в сравнении с монотерапией морфином у детей на ИВЛ без существенных побочных эффектов [79]. Важным ограничением в применении мидазолама является индукция препаратом апоптоза и некроза нервных клеток, выявленная на модели новорожденных животных [80]. Более того, у недоношенных детей, получавших седацию мидазоламом в период нахождения в неонатальной реанимации, более высокие дозы препарата были связаны с задержкой увеличения гиппокампа, а также относительно низкими когнитивными, двигательными и речевыми способностями в последующем (медиана скорректированного возраста — 18,7 мес) [81].

Дексмететомидин

Дексмететомидин, зарегистрированный в США в 1999 г., а в Российской Федерации — в 2011 г., быстро распространился во взрослой анестезиологической практике [82]. Является селективным агонистом α 2-адренорецепторов с выраженным седативным и слабым анальгетическим эффектом, минимально угнетает дыхание пациента [83]. Несмотря на то, что международный опыт применения дексмететомидина у новорожденных ограничен, в нескольких исследованиях показаны его эффективность и безопасность у доношенных и недоношенных новорожденных [83–85], пациентов на ИВЛ [86] и после оперативных вмешательств [87]. Исследования на животных моделях позволяют предположить нейропротективный эффект дексмететомидина [88], однако его применение в сочетании с терапевтической гипотермией сопровождалось депрессией гемодинамики и появлением признаков нейротоксичности [89]. Вместе с тем продемонстрированы большая эффективность препарата в сравнении с фентанилом во время терапевтической гипотермии у новорожденных [90], а также опиоидсберегающий эффект при совместном применении с морфином [91]. Отмечено снижение дозы опиоидов при их совместном применении с дексмететомидином у недоношенных пациентов на ИВЛ [92]. Также показана возможность снижения дозы мидазолама при совместном применении с дексмететомидином у детей менее 35 нед гестации, длительно находящихся на ИВЛ [93]. Серьезными нежелательными эффектами дексмететомидина являются брадикардия и артериальная гипотензия, что в некоторых случаях приводит к необходимости назначения кардиотонических и вазоактивных препаратов [85, 94, 95]. Кроме того, показано снижение церебральной оксигенации у недоношенных детей после применения дексмететомидина, что указывает на эффект вазоконстрикции [96]. Оптимальная доза препарата, его фармакодинамика и фармакокинетика у новорожденных детей остаются неизвестными [97]. Не изучены влияние дексмететомидина на развитие ЦНС у недоношенных и доношенных детей, а также отдаленные неврологические исходы.

Пропофол

Пропофол — широко используемый анестетик, применяемый в том числе и в педиатрической практике. Действие пропофола опосредовано гамма-аминомасляной кислотой и подавлением электрических импульсов в ЦНС, что вызывает седацию [98]. Эффект от введения препарата наступает быстро, что связано с его высокой растворимостью в жирах и способностью проникать через гематоэнцефалический барьер [99]. Настороженность вызывают не только высокая растворимость в жирах, которая увеличивает период выведения лекарственного вещества из организма [99], но и сниженный клиренс пропофола у новорожденных (10–38% от уровня у взрослых), что потенциально может быть причиной увеличения риска побочных эффектов [100]. Ранее изучали использование пропофола у новорожденных при различных манипуляциях (лечение ретинопатии недоношенных [101], введение сурфактанта и интубация трахеи [102, 103]) как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими седативными и анальгезирующими препаратами, например с кетамин [104]. Вместе с тем исследования эффективности пропофола во время длительной ИВЛ у новорожденных не проводились. Среди побочных эффектов, связанных с применением пропофола, необходимо выделить высокую частоту случаев артериальной гипотензии [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозная анальгезия новорожденных на ИВЛ чаще всего проводится с использованием опиоидов (фентанил, морфин) и мидазолама, реже — дексмететомидина. Для снижения риска побочных эффектов медикаментозной анальгезии предлагается проводить периодическое или непродолжительное введение соответствующих препаратов, отменяя их как можно раньше. Перспективным видится комбинированное применение лекарственных средств для анальгезии и седации с целью снижения эффективной терапевтической дозы, частоты и выраженности побочных эффектов. Установлено, что некоторые препараты для медикаментозной анальгезии и седации оказывают неблагоприятное нейротоксическое воздействие на ЦНС ребенка с краткосрочными и отдаленными эффектами. В этой связи по-прежнему актуальным остается вопрос определения необходимости анальгезии у новорожденных на ИВЛ. Вместе с тем не вызывает сомнений, что анальгезия и седация новорожденных на ИВЛ должны проводиться при адекватной оценке боли обученным персоналом с использованием валидированных шкал.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.В. Шестак

<https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

О.П. Ковтун

<https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Simons SH, Tibboel D. Pain perception development and maturation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(4):227–231. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2006.02.010>
2. Andrews K, Fitzgerald M. Cutaneous flexion reflex in human neonates: a quantitative study of threshold and stimulus-response characteristics after single and repeated stimuli. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41(10):696–703. doi: <https://doi.org/10.1017/s0012162299001425>
3. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA.* 2008;300(1):60–70. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.300.1.60>
4. Porter FL, Wolf CM, Miller JP. Procedural pain in newborn infants: the influence of intensity and development. *Pediatrics.* 1999;104(1):e13. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.104.1.e13>
5. Guinsburg R, Kopelman BI, Anand KJ, et al. Physiological, hormonal, and behavioral responses to a single fentanyl dose in intubated and ventilated preterm neonates. *J Pediatr.* 1998;132(6):954–959. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70390-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70390-7)
6. Craig KD, Whitfield MF, Grunau RVE, et al. Pain in the preterm neonate: behavioural and physiological indices. *Pain.* 1993;52(3):287–299. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90162-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90162-1)
7. Lago P, Boccuzzo G, Garetti E, et al. Pain management during invasive procedures at Italian NICUs: has anything changed in the last five years? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):303–305. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.733783>
8. Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, et al. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology.* 2014;105(3):218–226. doi: <https://doi.org/10.1159/000357207>
9. COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN AND SECTION ON ANESTHESIOLOGY AND PAIN MEDICINE. Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20154271. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4271>
10. Barker DP, Rutter N. Stress, severity of illness, and outcome in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F187–F190. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.75.3.f187>
11. Hall RW, Boyle E, Young T. Do ventilated neonates require pain management? *Semin Perinatol.* 2007;31(5):289–297. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2007.07.002>
12. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppälüoto J, Fellman V. Alfentanil as procedural pain relief in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(2):F103–F107. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.75.2.f103>
13. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, et al. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(11):177–183. doi: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0177>
14. Sand L, Szatkowski L, Kwok TC, et al. Observational cohort study of changing trends in non-invasive ventilation in very preterm infants and associations with clinical outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2022;107(2):150–155. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322390>
15. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr.* 2005;146(6):798–804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.047>
16. Зиганшин И.М., Баялиева А.Ж., Бабинцева А.А., Шаймарданова Г.Р. Эффективность искусственной вентиляции легких с гарантированным объемом у новорожденных // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* — 2020. — Т. 10. — № 2. — С. 165–172. — doi: <https://doi.org/10.17816/psaic611> [Ziganshin IM, Bayaliev A Zh, Babintseva AA, Shaimardanova GR. The effectiveness of volume guarantee ventilation in newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care.* 2020;10(2):165–172. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.17816/psaic611>]
17. Greco P, Nencini G, Piva I, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurol Belg.* 2020;120(2):277–288. doi: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01308-3>
18. Williams EE, Greenough A. Lung Protection During Mechanical Ventilation in the Premature Infant. *Clin Perinatol.* 2021;48(4):869–880. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2021.08.006>
19. Hummler H, Schulze A. New and alternative modes of mechanical ventilation in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(1):42–48. doi: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.08.006>
20. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr.* 2019;108(2):208–217. doi: <https://doi.org/10.1111/apa.14606>
21. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics Section on Surgery; Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee, Batton DG, Barrington KJ, Wallman C. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics.* 2006;118(5):2231–2241. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2277>
22. Vittinghoff M, Lönnqvist PA, Mossetti V, et al. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative). *Paediatr Anaesth.* 2018;28(6):493–506. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13373>
23. Hohmeister J, Kroll A, Wollgarten-Hadamek I, et al. Cerebral processing of pain in school-aged children with neonatal nociceptive input: an exploratory fMRI study. *Pain.* 2010;150(2):257–267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.04.004>
24. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *JAMA.* 2002;288(7):857–861. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.288.7.857>
25. Bellù R, Romantsik O, Nava C, et al. Opioids for newborn infants receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3(3):CD013732. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013732.pub2>
26. Bellù R, de Waal K, Zanini R. Opioids for neonates receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(4):F241–F251. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.150318>
27. McPherson C, Miller SP, El-Dib M, et al. The influence of pain, agitation, and their management on the immature brain. *Pediatr Res.* 2020;88(2):168–175. doi: <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0744-6>
28. Pillai Riddell RR, Racine NM, Gennis HG, et al. Non-pharmacological management of infant and young child procedural pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD006275. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006275.pub3>
29. Neonatology Branch of Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. Expert consensus on neonatal pain assessment and analgesia management (2020 edition). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2020;22(9):923–930. doi: <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2006181>
30. Kassab M, Foster JP, Foureur M, Fowler C. Sweet-tasting solutions for needle-related procedural pain in infants one month to one year of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12(12):CD008411. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008411.pub2>
31. Shendurnikar N, Gandhi K. Analgesic effects of breastfeeding on heel lancing. *Indian Pediatr.* 2005;42(7):730–732.
32. Gomes Neto M, da Silva Lopes IA, Araujo ACCLM, et al. The effect of facilitated tucking position during painful procedure in pain management of preterm infants in neonatal intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2020;179(5):699–709. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03640-5>
33. Cignacco E, Hamers JP, Stoffel L, et al. The efficacy of non-pharmacological interventions in the management of procedural pain in preterm and term neonates. A systematic literature review. *Eur J Pain.* 2007;11(2):139–152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2006.02.010>
34. Ferber SG, Makhoul IR. Neurobehavioural assessment of skin-to-skin effects on reaction to pain in preterm infants: a randomized, controlled within-subject trial. *Acta Paediatr.* 2008;97(2):171–176. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2007.00607.x>
35. Ludington-Hoe SM, Hosseini R, Torowicz DL. Skin-to-skin contact (Kangaroo Care) analgesia for preterm infant heel stick. *AACN Clin Issues.* 2005;16(3):373–387. doi: <https://doi.org/10.1097/00044067-200507000-00010>
36. Nemergut ME, Yaster M, Colby CE. Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation. *Clin Perinatol.* 2013;40(3):539–558. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.05.005>

37. Weissman A, Aranovitch M, Blazer S, Zimmer EZ. Heel-lancing in newborns: behavioral and spectral analysis assessment of pain control methods. *Pediatrics*. 2009;124(5):e921–e926. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0598>
38. Aldrink JH, Ma M, Wang W, et al. Safety of ketorolac in surgical neonates and infants 0 to 3 months old. *J Pediatr Surg*. 2011;46(6):1081–1085. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2011.03.031>
39. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233–240. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2830-7>
40. Roofthoof DW, Simons SHP, van Lingen RA, et al. Randomized Controlled Trial Comparing Different Single Doses of Intravenous Paracetamol for Placement of Peripherally Inserted Central Catheters in Preterm Infants. *Neonatology*. 2017;112(2):150–158. doi: <https://doi.org/10.1159/000468975>
41. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD011219. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011219.pub4>
42. Rana D, Bellflower B, Sahni J, et al. Reduced narcotic and sedative utilization in a NICU after implementation of pain management guidelines. *J Perinatol*. 2017;37(9):1038–1042. doi: <https://doi.org/10.1038/jp.2017.88>
43. Truog R, Anand KJ. Management of pain in the postoperative neonate. *Clin Perinatol*. 1989;16(1):61–78.
44. Anderson BJ, Holford NH, Armishaw JC, Aicken R. Predicting concentrations in children presenting with acetaminophen overdose. *J Pediatr*. 1999;135(3):290–295. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70122-8](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70122-8)
45. Anderson BJ, van Lingen RA, Hansen TG, et al. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1336–1345. doi: <https://doi.org/10.1097/0000542-200206000-00012>
46. Arana A, Morton NS, Hansen TG. Treatment with paracetamol in infants. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(1):20–29. doi: <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.450104.x>
47. van der Marel CD, Peters JW, Bouwmeester NJ, et al. Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *Br J Anaesth*. 2007;98(3):372–379. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/ael371>
48. Tinner EM, Hoelsli I, Jost K, et al. Rectal paracetamol in newborn infants after assisted vaginal delivery may increase pain response. *J Pediatr*. 2013;162(1):62–66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.06.020>
49. van den Anker JN, Tibboel D. Pain relief in neonates: when to use intravenous paracetamol. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):573–574. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2011.211060>
50. Dani C, Lista G, Bianchi S, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):807–816. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03780-8>
51. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(10):796–812. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00331-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00331-8)
52. Donato J, Rao K, Lewis T. Pharmacology of Common Analgesic and Sedative Drugs Used in the Neonatal Intensive Care Unit. *Clin Perinatol*. 2019;46(4):673–692. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2019.08.004>
53. Ollschar M, Palmer GM, Orsini F, et al. The addition of tramadol to the standard of i.v. acetaminophen and morphine infusion for postoperative analgesia in neonates offers no clinical benefit: a randomized placebo-controlled trial. *Paediatr Anaesth*. 2014;24(11):1149–1157. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.12477>
54. Schmidt B, Adelman C, Stützer H, et al. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Padiatr*. 2010;222(2):62–66. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1225348>
55. Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1673–1682. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16251-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16251-X)
56. MacGregor R, Evans D, Sugden D, et al. Outcome at 5-6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(1):F40–F43. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.79.1.f40>
57. Monk V, Moultrie F, Hartley C, et al. *Oral morphine analgesia for preventing pain during invasive procedures in non-ventilated premature infants in hospital: the Poppi RCT*. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2019.
58. Duong P, Tazuin M, Decobert F, et al. Continuous intravenous to oral morphine switch in very premature ventilated infants: A retrospective study on efficacy, efficiency, and tolerability. *Paediatr Neonatal Pain*. 2020;1(2):45–52. doi: <https://doi.org/10.1002/pne2.12011>
59. Saarenmaa E, Huttunen P, Leppälüoto J, et al. Advantages of fentanyl over morphine in analgesia for ventilated newborn infants after birth: A randomized trial. *J Pediatr*. 1999;134(2):144–150. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70407-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70407-5)
60. Franck LS, Vilardi J, Durand D, Powers R. Opioid withdrawal in neonates after continuous infusions of morphine or fentanyl during extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Crit Care*. 1998;7(5):364–369.
61. Anand KJ, Willson DF, Berger J, et al. Tolerance and withdrawal from prolonged opioid use in critically ill children. *Pediatrics*. 2010;125(5):e1208–e1225. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0489>
62. Ancora G, Lago P, Garetti E, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr*. 2013;163(3):645–651.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.039>
63. Lago P, Benini F, Agosto C, Zaccello F. Randomised controlled trial of low dose fentanyl infusion in preterm infants with hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(3):F194–F197. doi: <https://doi.org/10.1136/fn.79.3.f194>
64. Orsini AJ, Leef KH, Costarino A, et al. Routine use of fentanyl infusions for pain and stress reduction in infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1996;129(1):140–145. doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(96\)70201-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(96)70201-9)
65. Puia-Dumitrescu M, Comstock BA, Li S, et al. Assessment of 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants Receiving Opioids and Benzodiazepines. *JAMA Netw Open*. 2021;4(7):e2115998. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15998>
66. Jacobwitz M, Mulvihill C, Kaufman MC, et al. Ketamine for Management of Neonatal and Pediatric Refractory Status Epilepticus. *Neurology*. 2022;99(12):e1227–e1238. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000889>
67. Samanta D. Ketamine in Refractory Neonatal Seizures. *Pediatr Neurol*. 2020;106:76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.11.012>
68. Hall RW, Shbarou RM. Drugs of choice for sedation and analgesia in the neonatal ICU. *Clin Perinatol*. 2009;36(2):15–26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2009.04.001>
69. Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther*. 2013;19(6):370–380. doi: <https://doi.org/10.1111/cns.12099>
70. Poonai N, Canton K, Ali S, et al. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173253. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173253>
71. Khoshrang H, Emir Alavi C, Rimaz S, et al. Efficacy of intranasal ketamine and midazolam for pediatric sedation: A double-blind, randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2021;12(4):539–543. doi: <https://doi.org/10.22088/cjim.12.4.539>
72. Green SM, Roback MG, Krauss B, et al. Predictors of emesis and recovery agitation with emergency department ketamine sedation: an individual-patient data meta-analysis of 8,282 children. *Ann Emerg Med*. 2009;54(2):171–180.e804. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2009.04.004>
73. Buonsenso D, Barone G, Valentini P, et al. Utility of intranasal Ketamine and Midazolam to perform gastric aspirates in children: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *BMC Pediatr*. 2014;14:67. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-67>
74. Stevens RA, Butler BD, Kokane SS, et al. Neonatal inhibition of Na⁺-K⁺-2Cl⁻-cotransporter prevents ketamine induced spatial learning and memory impairments. *Neurotoxicol Teratol*. 2017;60:82–86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2016.11.001>

75. Huang H, Zhao C, Hu Q, et al. Neonatal Anesthesia by Ketamine in Neonatal Rats Inhibits the Proliferation and Differentiation of Hippocampal Neural Stem Cells and Decreases Neurocognitive Function in Adulthood via Inhibition of the Notch1 Signaling Pathway. *Mol Neurobiol*. 2021;58(12):6272–6289. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02550-3>
76. Zhang Z, Bai H, Ma X, et al. Blockade of the NLRP3/caspase-1 axis attenuates ketamine-induced hippocampus pyroptosis and cognitive impairment in neonatal rats. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):239. doi: <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02295-9>
77. de Tristan MA, Martin-Marchand L, Roué JM, et al. Association of Continuous Opioids and/or Midazolam During Early Mechanical Ventilation with Survival and Sensorimotor Outcomes at Age 2 Years in Premature Infants: Results from the French Prospective National EPIPAGE 2 Cohort. *J Pediatr*. 2021;232:38–47.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.12.069>
78. Jacqz-Aigrain E, Daoud P, Burtin P, et al. Placebo-controlled trial of midazolam sedation in mechanically ventilated newborn babies. *Lancet*. 1994;344(8923):646–650. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92085-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92085-0)
79. Arya V, Ramji S. Midazolam sedation in mechanically ventilated newborns: a double blind randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr*. 2001;38(9):967–972.
80. Stevens MF, Werdehausen R, Gaza N, et al. Midazolam activates the intrinsic pathway of apoptosis independent of benzodiazepine and death receptor signaling. *Reg Anesth Pain Med*. 2011;36(4):343–349. doi: <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e318217a6c7>
81. Duerden EG, Guo T, Dodbiba L, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol*. 2016;79(4):548–559. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.24601>
82. Козлов И.А. Дексмететомидин при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств. Часть 1. Общие сведения об агонистах 2-адренорецепторов и их фармакодинамике // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2014. — Т. 7. — № 3. — С. 63–73. [Kozlov IA. Dexmedetomidine in anesthetic and resuscitative care during cardiac surgery. Part 1. Overview of 2- adrenoceptors agonists and its pharmacodynamics. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2014;7(3):63–73. (In Russ).]
83. Mahmoud M, Barbi E, Mason KP. Dexmedetomidine: What's New for Pediatrics? A Narrative Review. *J Clin Med*. 2020;9(9):2724. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9092724>
84. O'Mara K, Gal P, Ransommd JL, et al. Successful use of dexmedetomidine for sedation in a 24-week gestational age neonate. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1707–1713. doi: <https://doi.org/10.1345/aph.1M245>
85. Chrysostomou C, Schulman SR, Herrera Castellanos M, et al. A phase II/III, multicenter, safety, efficacy, and pharmacokinetic study of dexmedetomidine in preterm and term neonates. *J Pediatr*. 2014;164(2):276–282.e823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.002>
86. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001;14(1):13–21. doi: <https://doi.org/10.1080/08998280.2001.11927725>
87. Sellas MN, Kyllonen KC, Lepak MR, Rodriguez RJ. Dexmedetomidine for the Management of Postoperative Pain and Sedation in Newborns. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2019;24(3):227–233. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-24.3.227>
88. Ren X, Ma H, Zuo Z. Dexmedetomidine Postconditioning Reduces Brain Injury after Brain Hypoxia-Ischemia in Neonatal Rats. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016;11(2):238–247. doi: <https://doi.org/10.1007/s11481-016-9658-9>
89. Ezzati M, Kawano G, Rocha-Ferreira E, et al. Dexmedetomidine Combined with Therapeutic Hypothermia Is Associated with Cardiovascular Instability and Neurotoxicity in a Piglet Model of Perinatal Asphyxia. *Dev Neurosci*. 2017;39(1-4):156–170. doi: <https://doi.org/10.1159/000458438>
90. Naveed M, Bondi DS, Shah PA. Dexmedetomidine Versus Fentanyl for Neonates With Hypoxic Ischemic Encephalopathy Undergoing Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2022;27(4):352–357. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-27.4.352>
91. Cosnahan AS, Angert RM, Jano E, Wachtel EV. Dexmedetomidine versus intermittent morphine for sedation of neonates with encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia. *J Perinatol*. 2021;41(9):2284–2291. doi: <https://doi.org/10.1038/s41372-021-00998-8>
92. O'Mara K, Gal P, Wimmer J, et al. Dexmedetomidine versus standard therapy with fentanyl for sedation in mechanically ventilated premature neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(3):252–262. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-17.3.252>
93. Morton SU, Labrecque M, Moline M, et al. Reducing Benzodiazepine Exposure by Instituting a Guideline for Dexmedetomidine Usage in the NICU. *Pediatrics*. 2021;148(5):e2020041566. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-041566>
94. Dersch-Mills DA, Banasch HL, Yusuf K, Howlett A. Dexmedetomidine Use in a Tertiary Care NICU: A Descriptive Study. *Ann Pharmacother*. 2019;53(5):464–470. doi: <https://doi.org/10.1177/1060028018812089>
95. Estkowski LM, Morris JL, Sinclair EA. Characterization of dexmedetomidine dosing and safety in neonates and infants. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(2):112–118. doi: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-20.2.112>
96. Cortes-Ledesma C, Arruza L, Sainz-Villamayor A, Martínez-Orgado J. Dexmedetomidine affects cerebral activity in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;fetalneonatal-2021-323411. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323411>
97. van Dijkman SC, De Cock PAJG, Smets K, et al. Dose rationale and pharmacokinetics of dexmedetomidine in mechanically ventilated new-borns: impact of design optimisation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(10):1393–1404. doi: <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02708-y>
98. Chidambaran V, Costandi A, D'Mello A. Correction to: Propofol: A Review of its Role in Pediatric Anesthesia and Sedation. *CNS Drugs*. 2018;32(9):873. doi: <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0561-1>
99. Fuentes R, Cortínez LI, Contreras V, et al. Propofol pharmacokinetic and pharmacodynamic profile and its electroencephalographic interaction with remifentanyl in children. *Paediatr Anaesth*. 2018;28(12):1078–1086. doi: <https://doi.org/10.1111/pan.13486>
100. Michelet R, Van Bocxlaer J, Allegaert K, Vermeulen A. The use of PBPK modeling across the pediatric age range using propofol as a case. *J Pharmacokin Pharmacodyn*. 2018;45(6):765–785. doi: <https://doi.org/10.1007/s10928-018-9607-8>
101. Ulgey A, Güneş I, Bayram A, et al. Decreasing the need for mechanical ventilation after surgery for retinopathy of prematurity: sedoanalgesia vs. general anesthesia. *Turk J Med Sci*. 2015;45(6):1292–1299. doi: <https://doi.org/10.3906/sag-1401-24>
102. Dekker J, Lopriore E, van Zanten HA, et al. Sedation during minimal invasive surfactant therapy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(4):F378–F383. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315015>
103. Smits A, Thewissen L, Caicedo A, et al. Propofol Dose-Finding to Reach Optimal Effect for (Semi-)Elective Intubation in Neonates. *J Pediatr*. 2016;179:54–60.e9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.07.049>
104. Slavik VC, Zed PJ. Combination ketamine and propofol for procedural sedation and analgesia. *Pharmacotherapy*. 2007;27(11):1588–1598. doi: <https://doi.org/10.1592/phco.27.11.1588>
105. Jager MD, Aldag JC, Deshpande GG. A pre-sedation fluid bolus does not decrease the incidence of propofol-induced hypotension in pediatric patients. *Hosp Pediatr*. 2015;5(2):85–91. doi: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2014-0075>

Н.М. Нормуродова

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент,
Республика Узбекистан

Ретроградный кровоток в перешейке аорты внутриутробного ребенка — признак терминальной стадии плацентарной дисфункции: клиническое наблюдение

Контактная информация:

Нормуродова Нодира Мурадullaевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников

Адрес: 100135, Ташкент, Чиланзар Ц 44–37, тел.: +998 (91) 520-61-49, e-mail: n.normuradova@mail.ru

Статья поступила: 04.12.2022, принята к печати: 14.04.2023

Обоснование. Ретроградный кровоток в перешейке аорты у внутриутробных детей с задержкой роста и централизацией кровообращения на поздних стадиях плацентарной дисфункции ассоциирован с высоким риском смерти в перинатальном периоде. Своевременная диагностика этого состояния необходима для выбора дальнейшей акушерской тактики и времени родоразрешения. **Описание клинического случая.** При эхографическом исследовании у внутриутробного ребенка с гестационным возрастом 36 нед была диагностирована смешанная форма задержки роста с нулевым диастолическим кровотоком в артерии пуповины и нулевой А-волной в венозном протоке. Индексы периферического сопротивления в средней мозговой артерии у внутриутробного ребенка были ниже, чем индексы периферического сопротивления в артерии пуповины. При цветной доплерографии в перешейке аорты установлен ретроградный кровоток. Учитывая критическое нарушение кровообращения у внутриутробного ребенка, женщине было рекомендовано родоразрешение. Путем кесарева сечения был извлечен ребенок женского пола, вес 890 г, оценка 3/4 балла по шкале APGAR. Новорожденная девочка умерла от полиорганной недостаточности в течение первых суток. **Заключение.** Выявление у внутриутробного ребенка ретроградного кровотока в области перешейка аорты на протяжении всей диастолы желудочков является неблагоприятным прогностическим признаком терминальной стадии нарушения церебрального кровотока на фоне плацентарной дисфункции.

Ключевые слова: задержка роста плода, доплерография, плацентарная дисфункция, ретроградный кровоток, аорта

Для цитирования: Нормуродова Н.М. Ретроградный кровоток в перешейке аорты внутриутробного ребенка — признак терминальной стадии плацентарной дисфункции: клиническое наблюдение. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(2):195–201. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2537>

Nodira M. Normuradova

Professional Development Centre for Healthcare Professionals, Tashkent, Uzbekistan

Aortic Isthmus Retrograde Blood Flow in Intrauterine Child as a Sign of the Terminal Stage of Placental Dysfunction: Clinical Observation

Background. Aortic isthmus retrograde blood flow in intrauterine children with growth delay and centralization of blood circulation in the late stages of placental dysfunction is associated with a high risk of perinatal death. Timely diagnosis of such condition is crucial to select further obstetric tactics and delivery time. **Clinical case description.** Growth delay and absent end-diastolic flow in umbilical artery and no A-wave in the venous duct were diagnosed in intrauterine child (gestational age — 36 weeks) at ultrasound study. Peripheral resistance indices in middle cerebral artery in the intrauterine child were lower than peripheral resistance indices in umbilical artery. Color Doppler imaging has revealed aortic isthmus retrograde blood flow. The woman was recommended delivery due to critical circulatory disorder in the intrauterine child. Female child was delivered via Caesarean section, child's weight — 890 g, APGAR score — 3/4. The newborn girl died due to multi-organ failure within the first day. **Conclusion.** Revealing the retrograde blood flow in intrauterine child in the aortic isthmus throughout the entire ventricular diastole is an unfavorable prognostic sign of the terminal stage of cerebral blood flow disturbance associated with placental dysfunction.

Keywords: fetal growth restriction, Doppler imaging, placental dysfunction, retrograde blood flow, aorta

For citation: Normuradova Nodira M. Aortic Isthmus Retrograde Blood Flow in Intrauterine Child as a Sign of the Terminal Stage of Placental Dysfunction: Clinical Observation. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(2):195–201. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2537>

ОБОСНОВАНИЕ

Плацентарная дисфункция, осложненная задержкой роста плода (ЗРП), — широко распространенная патология, обнаруживаемая у 5–10% беременных; является второй по частоте причиной перинатальной смертности [1]. У детей с ЗРП, родившихся живыми, нередко наблюдаются нарушения неврологического и физического развития [2]. В настоящее время с учетом патогенеза и срока выявления выделяют раннюю и позднюю ЗРП [1, 3, 4], а по данным фетометрии — симметричную, асимметричную и смешанную формы [4]. Ранняя ЗРП возникает до 32 нед беременности и обусловлена патологическим ремоделированием маточных артерий и патологической инвазией трофобласта, что часто приводит к ранним тяжелым нарушениям плацентарного кровообращения [1, 3, 4]. Поздняя ЗРП связана с вторичным нарушением кровообращения в плаценте [1, 3, 4]. Перинатальная смертность при поздней форме ЗРП ниже, чем при ранней форме [1].

На сегодняшний день диагностика ранней формы ЗРП не представляет трудностей [4]. Вместе с тем основной проблемой в таких случаях является выбор акушерской тактики и времени родоразрешения [3, 4]. При поздней форме ЗРП проблемой остается как диагностика плацентарной дисфункции, так и определение условий для родоразрешения до возникновения критического состояния внутриутробного ребенка [4]. В этой связи актуальным является поиск критериев ретроградного кровотока в перешейке аорты внутриутробного ребенка для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов и определения показаний к безотлагательному родоразрешению. Представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует пример диагностики ретроградного кровотока в перешейке аорты у внутриутробного ребенка с задержкой роста с последующим неблагоприятным исходом.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациентка У., 33 года, домохозяйка. Настоящая беременность пятая, роды третьи, имеет двух здоровых детей, в анамнезе два медицинских аборта. Женщина наследственные заболевания и наличие вредных привычек отрицает, из соматических заболеваний отмечает анемию легкой степени. Супруг здоров, работает шофером, курит. В связи с наступлением беременности женщина наблюдалась в семейной поликлинике по месту жительства, неоднократно госпитализировалась в стационар по месту проживания (женщина не знает, какими препаратами проводили лечение). Учитывая неэффективность лечебных мероприятий, женщина была направлена в Республиканский специализированный центр акушерства и гинекологии.

Ультразвуковое исследование

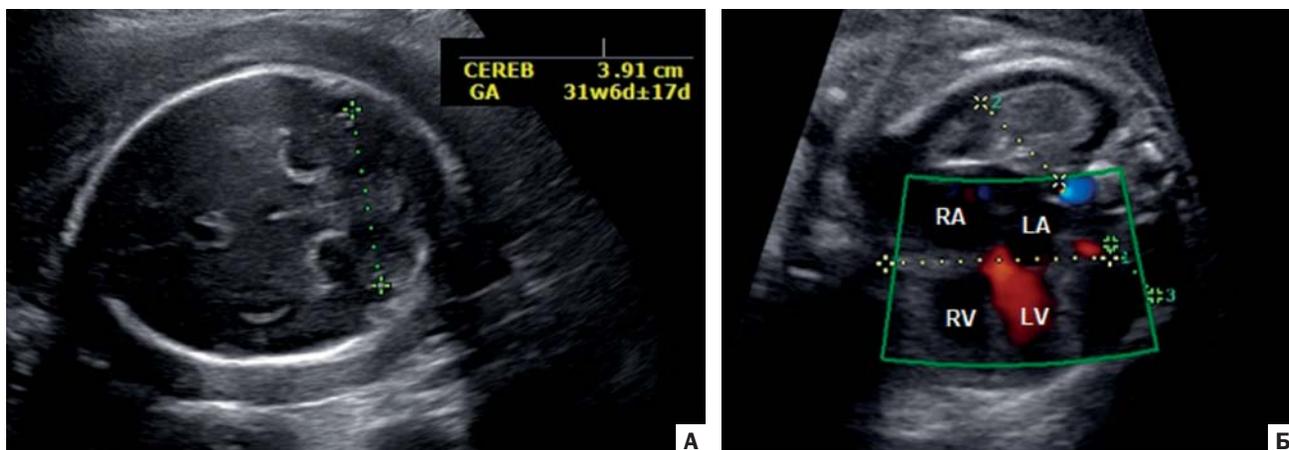
В полости матки визуализирован внутриутробный ребенок женского пола, соответствующий 26 нед 1 сут гестации. При акушерском сроке 36 нед гестации размеры головы соответствовали 25 нед, размеры мозжечка — 31 нед 6 сут, размеры конечностей и живота — 24 нед 6 сут гестации (0,01 перцентиля). Расчетный вес составил 755 ± 113 г (0,01 перцентиля), SD –5,6. Амниотические воды отсутствовали.

Выявлена кардиомегалия с кардиофеморальным индексом 0,77 (норма до 0,59) и вторичная гипоплазия легких (рис. 1). На поперечном срезе грудной клетки внутриутробного ребенка на уровне магистральных сосудов в перешейке аорты визуализирован ретроградный ток крови (рис. 2). Верхняя полая вена расширена до 8,6 мм, диаметр восходящей аорты — 4,3 мм, легочной артерии — 5,0 мм. Ретроградный ток крови в перешейке аорты подтвержден также в сагиттальных срезах через дугу аорты (рис. 3).

При доплерографии лоцированы нулевой диастолический кровотоков в артерии пуповины и нулевая А-волна в венозном

Рис. 1. Эхограммы аксиального среза головы и грудной клетки внутриутробного ребенка с ЗРП 36 нед гестации (26 нед 1 день по фетометрии). Отмечаются несоответствие размеров мозжечка относительно размеров головы и кардиомегалия

Fig. 1. Echograms of axial section of head and chest of the intrauterine child with fetal growth restriction, 36 weeks of gestation (26 weeks 1 day according to fetometry). Disproportion in cerebellum size relative to head size as well as cardiomegaly were revealed



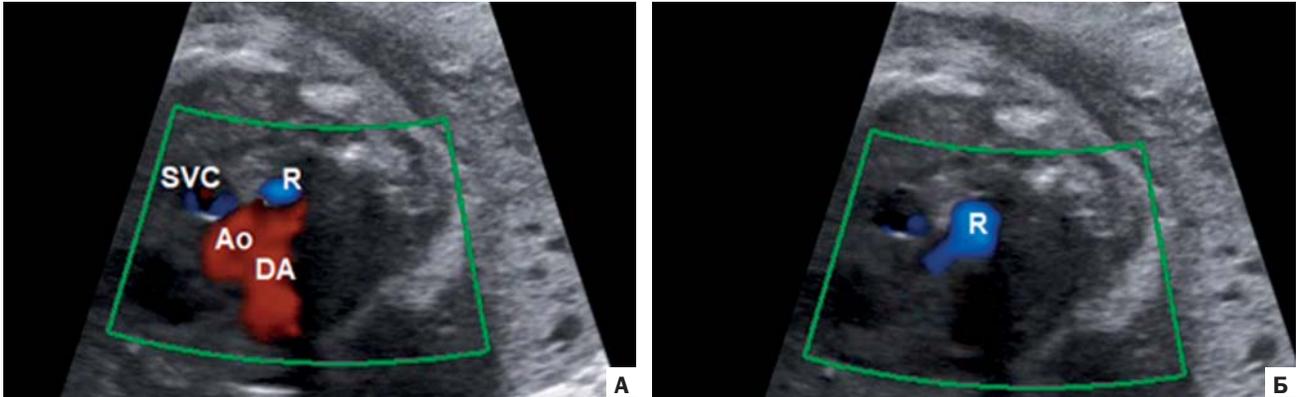
Примечание. А — срез на уровне мозжечка; Б — срез четырехкамерного скана сердца (левый выходной тракт, окрашен в красный цвет). RV (right ventricle) — правый желудочек сердца; LV (left ventricle) — левый желудочек; LA (left atrium) — левое предсердие; RA (right atrium) — правое предсердие.

Источник: Нормурадова Н.М., 2022.

Note. А — cerebellum section; Б — four chamber cardiac view (left outflow tract, marked with red color). RV — right ventricle; LV — left ventricle; LA — left atrium; RA — right atrium.

Source: Normuradova N.M., 2022.

Рис. 2. Цветное доплеровское картирование. Поперечный срез грудной клетки внутриутробного ребенка на уровне магистральных сосудов, 36 нед гестации (26 нед 1 день по фетометрии). Отмечается ретроградный ток крови в перешейке аорты
Fig. 2. Color Doppler imaging. Transverse section of the intrauterine child chest at great vessels level; 36 weeks of gestation (26 weeks 1 day according to fetometry). Aortic isthmus retrograde blood flow was noted



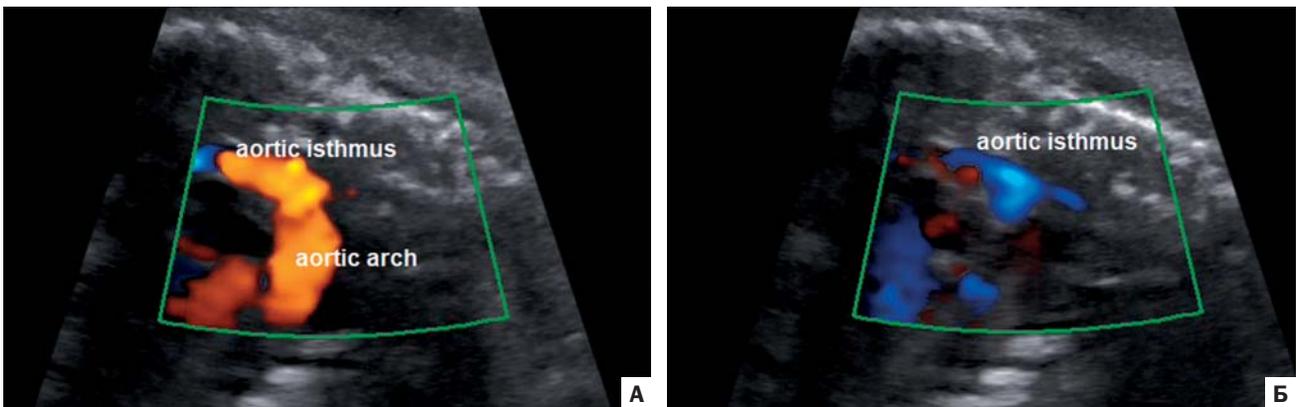
Примечание. А — фаза систолы желудочков; Б — фаза диастолы желудочков. Ao (aorta) — аорта; R — ретроградный ток крови (в перешейке аорты); DA (ductus arteriosus) — артериальный проток; SVC (superior vena cava) — верхняя полая вена.

Источник: Нормурадова Н.М., 2022.

Note. A — ventricular systole phase; Б — ventricular diastole phase. Ao — aorta; R — retrograde blood flow (in aortic isthmus); DA — ductus arteriosus; SVC — superior vena cava.

Source: Normuradova N.M., 2022.

Рис. 3. Цветное доплеровское картирование. Сагиттальный срез грудной клетки внутриутробного ребенка через дугу аорты (aortic arch), 36 нед гестации (26 нед 1 день по фетометрии). Отмечается ретроградный ток крови в аорте в фазу диастолы сердца
Fig. 3. Color Doppler imaging. Sagittal section of the intrauterine child chest through aortic arch; 36 weeks of gestation (26 weeks 1 day according to fetometry). Retrograde blood flow in aorta during diastole phase



Примечание. А — фаза систолы желудочков; Б — фаза диастолы желудочков. В фазу диастолы желудочков сердца отчетливо визуализируется ретроградный кровоток в перешейке аорты (aortic isthmus).

Источник: Нормурадова Н.М., 2022.

Note. A — ventricular systole phase; Б — ventricular diastole phase. Aortic isthmus retrograde blood flow can be clearly visualized during the ventricular diastole phase.

Source: Normuradova N.M., 2022.

протоке, пульсативный кровоток в печеночной вене, а также ретроградный тип кровотока в перешейке аорты (рис. 4). Индекс кровотока в перешейке аорты был равен $-0,4$.

Предварительный диагноз

Беременность 36 нед по гестации, 31 нед 6 сут по размерам мозжечка, 26 нед 1 сут по фетометрии. Задержка роста плода ранняя форма. Ангидроамнион. Нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока 3 ст. Ретроградный тип кровотока в перешейке аорты.

Динамика и исход беременности

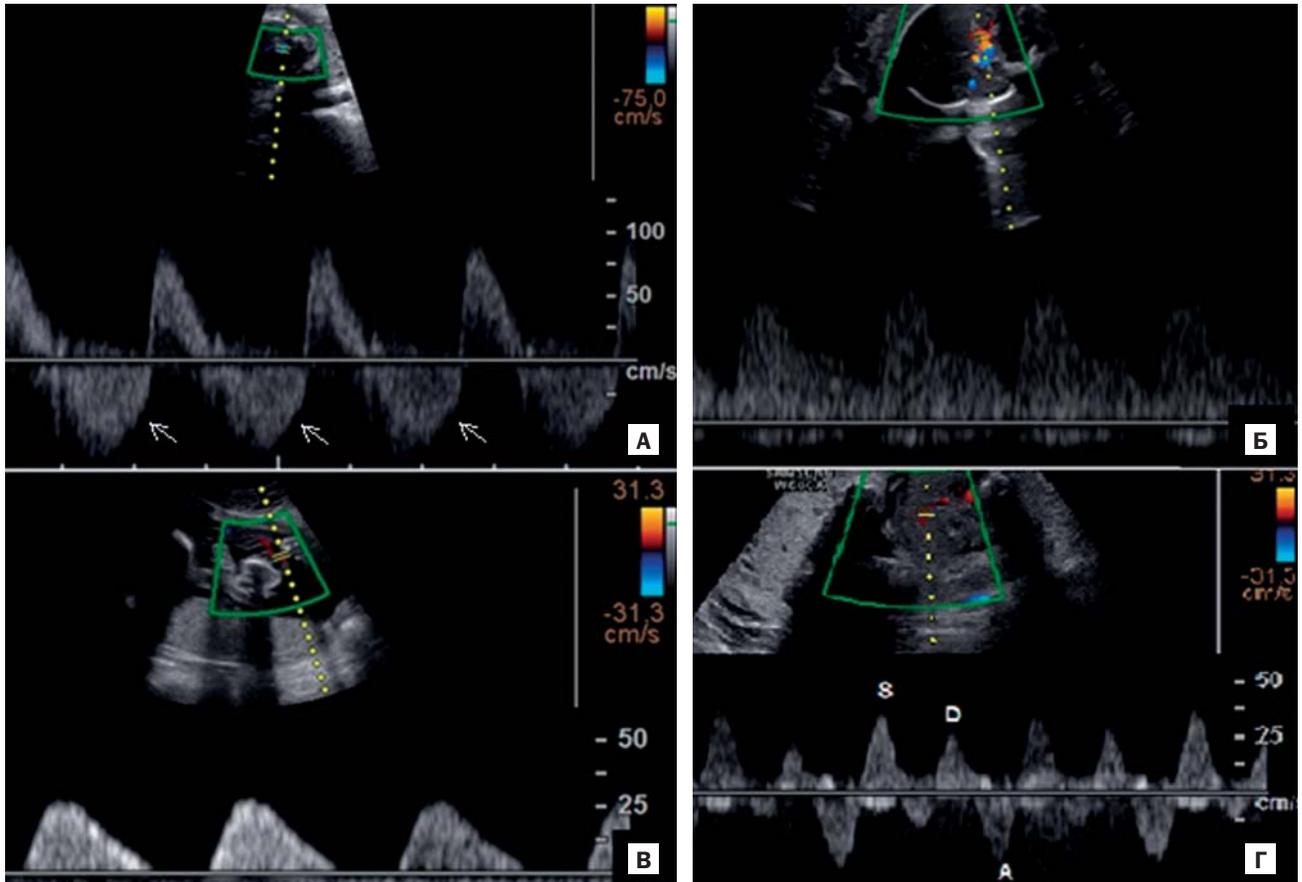
Учитывая нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины и нулевую А-волну в венозном протоке,

а также ретроградный кровоток в перешейке аорты, женщине было рекомендовано родоразрешение. Путем кесарева сечения был извлечен ребенок женского пола весом 890 г, на 3–4 балла по шкале APGAR. Новорожденная девочка умерла в течение первых суток. Патологоанатомический диагноз: «Асфиксия. Венозное полнокровие и полиорганная недостаточность».

Временная шкала

Хронологическая последовательность возникновения доплерографических изменений в сосудах внутриутробного ребенка при ЗРП, связанной с плацентарной дисфункцией, представлена на рис. 5.

Рис. 4. Спектральная доплерография сосудов внутриутробного ребенка с задержкой роста в терминальной стадии, 36 нед гестации (26 нед 1 день по фетометрии). Отмечается ретроградный кровоток в перешейке аорты
Fig. 4. Spectral Doppler of the intrauterine child with terminal stage growth delay, 36 weeks of gestation (26 weeks 1 day according to fetometry). Aortic isthmus retrograde blood flow was noted



Примечание. А — доплеровский спектр кровотока в перешейке аорты, определяется ретроградный кровоток (указан стрелками) на протяжении всей диастолы желудочков; Б — доплеровский спектр средней мозговой артерии с «постепенным» спадом диастолической скорости и невысокой конечной диастолической скоростью, пульсативный индекс (pulsatility index) $PI = 1,46$ (норма $> 1,49$); В — нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины, $PI = 2,61$ (норма $< 1,25$); Г — пульсативный тип кровотока в печеночной вене, $PI = 2,07$ (норма $< 1,97$). На рис. «Г»: S — систола правого желудочка; D — диастола правого желудочка; А — сокращение правого предсердия.

Источник: Нормурадова Н.М., 2022.

Note. А — Doppler spectrum of blood flow in the aortic isthmus, retrograde blood flow (marked with arrows) can be determined throughout the entire ventricular diastole phase; Б — Doppler spectrum of middle cerebral artery with «gradual» diastolic velocity decline and low terminal diastolic velocity, pulsatility index (PI) = 1,46 (norm $> 1,49$); В — zero diastolic blood flow in umbilical artery, $PI = 2,61$ (norm $< 1,25$); Г — pulsatile type of blood flow in hepatic vein, $PI = 2,07$ (norm $< 1,97$). On the Fig. «D»: S — right ventricular systole phase; D — right ventricular diastole phase; А — right atrial contraction.

Source: Normuradova N.M., 2022.

Рис. 5. Последовательность доплерографических изменений в сосудах внутриутробного ребенка при задержке роста
Fig. 5. Dopplerographic changes sequence in intrauterine child vessels at growth delay



Источник: Нормурадова Н.М., 2022.
 Source: Normuradova N.M., 2022.

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль ретроградного кровотока в перешейке аорты внутриутробного ребенка с ЗПП остается предметом обсуждения. Впервые С. Fouron и соавт. [5], изучив 44 внутриутробных ребенка с аномальным кровотоком в артерии пуповины, обнаружили, что из 39 внутриутробных детей с антеградным током крови в перешейке аорты почти у половины (49%) были зарегистрированы благоприятные исходы по неврологическому развитию, тогда как все пациенты с ретроградным током крови в аорте имели дефицит неврологического и умственного развития. Позднее М. Roraska-Lesiak и соавт. [6] не обнаружили статистически значимой разницы в частоте неблагоприятных перинатальных исходов между группами с антеградным и ретроградным кровотоком в перешейке аорты.

J. Ruskamp и соавт. [7] в 2003 г. предложили для прогнозирования исхода беременности использовать индекс кровотока в перешейке аорты плода (isthmic flow index; IFI — отношение суммы пиковой систолической и диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости в перешейке аорты). С этой целью была разработана классификация 3 типов кровотока: тип I (IFI > 1) — антеградный кровоток как в систолу, так и в диастолу; тип II (IFI от 0 до 1) — обратный диастолический кровоток, но с преобладанием антеградного кровотока в систолу; тип III (IFI < 0) — преобладание ретроградного кровотока в перешейке аорты. В 2013 г. была предложена модифицированная классификация [8], авторы которой выделяли в перешейке аорты 5 типов кровотока: тип I (IFI > 1) — кровоток у нормальных внутриутробных детей, устанавливается при наличии антеградного кровотока как в систолу, так и в диастолу; тип II (IFI = 1) — отсутствие диастолического кровотока; тип III (IFI от 0 до 1) — реверсный диастолический кровоток, но с преобладанием антеградного кровотока, при этом чем ближе индекс кровотока к 0, тем больше ретроградный поток; тип IV (IFI = 0) — ретроградный и антеградный потоки равны; тип V (IFI < 0) — появление ретроградного потока в перешейке аорты (рис. 6). Авторы модифициро-

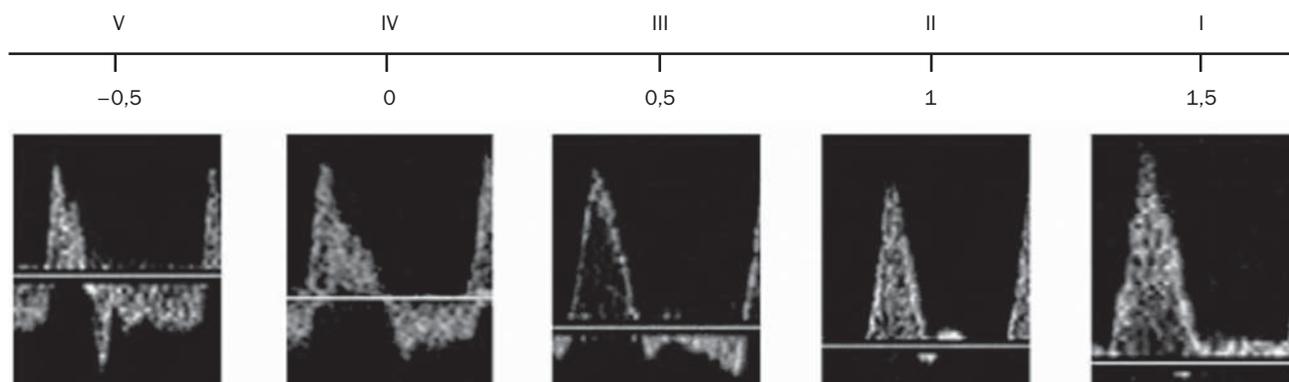
ванной классификации отметили, что с благоприятными послеродовыми исходами ассоциированы значения IFI выше 0,7 [8]. Аналогичные результаты были получены и в работе С. Fouron и соавт. [9]. Кроме того, было установлено, что с увеличением срока беременности IFI у нормальных внутриутробных детей при неосложненном течении беременности неуклонно снижается — от $1,33 \pm 0,03$ в 18 нед до $1,23 \pm 0,16$ в 39 нед гестации [7].

В представленном нами клиническом наблюдении у внутриутробного ребенка с ЗПП и неблагоприятным исходом беременности антенатально были зафиксированы нулевой диастолический кровоток в артерии пуповины, повышение индексов периферического сопротивления в бассейне маточных артерий, снижение PI (pulsatility index — пульсативный индекс) в средней мозговой артерии, нулевая А-волна в венозном протоке и ретроградный тип кровотока в перешейке аорты, который соответствовал типу V (IFI -0,4). В связи со снижением PI средней мозговой артерии и повышением PI артерии пуповины индекс периферического сопротивления артерии пуповины стал выше, чем индекс периферического сопротивления средней мозговой артерии (PI артерии пуповины 1,61 > PI средней мозговой артерии 1,46). Это обстоятельство повлекло за собой появление ретроградного кровотока в перешейке аорты (рис. 7).

G. Rizzo и соавт. [10] изучили сроки появления ретроградного кровотока в перешейке аорты и пришли к выводу, что кривые скорости в аортальном перешейке становятся аномальными на более ранней стадии нарушения, чем в венозном протоке. М.М. Kennelly и соавт. [11] полагают, что аномальные показатели в перешейке аорты внутриутробного ребенка с ЗПП являются признаками промежуточного состояния между плацентарной недостаточностью — гипоксемией и сердечной декомпенсацией. Вместе с тем авторы заявили о необходимости дальнейших исследований, связывающих IFI с артериальными и венозными доплеровскими индексами, а также перинатальными исходами, прежде чем использовать этот

Рис. 6. Доплерографические типы кровотока в перешейке аорты у внутриутробного ребенка в норме (тип I) и при нарушении кровообращения (типы II–IV) (адаптировано из [8])

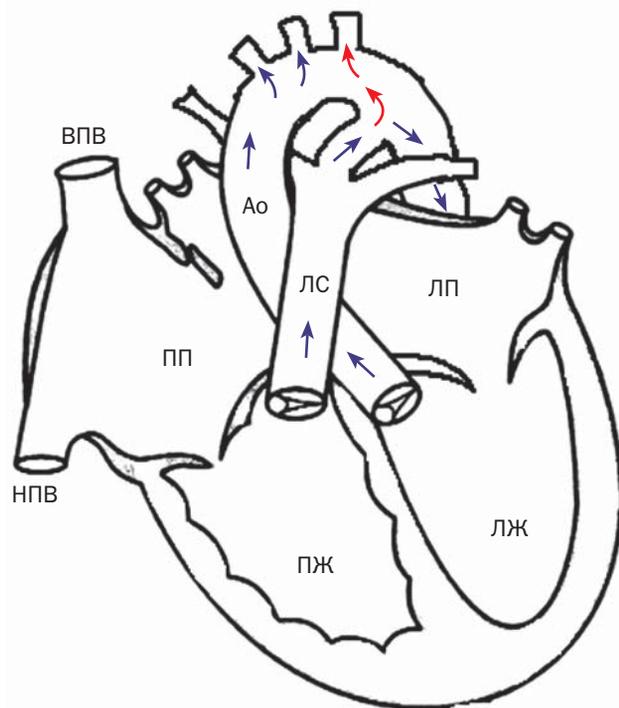
Fig. 6. Dopplerographic types of blood flow in the aortic isthmus in the intrauterine child: normal (type I) and impaired blood circulation (types II–IV) (adapted from [8])



Источник: Esercan A. и соавт., 2013.
Source: Esercan A. et al., 2013.

Рис. 7. Схематическое изображение ретроградного кровотока в перешейке аорты у внутриутробного ребенка с ЗРП (перебрасывание крови из артериального протока в перешеек аорты)

Fig. 7. Schematic representation of retrograde blood flow in the aortic isthmus in the intrauterine child with fetal growth restriction (blood transfer from arterial duct to aortic isthmus)



Примечание. Красными стрелками указан ретроградный кровоток в аорте, синими — нормальный ток крови в магистральных сосудах. ВПВ — верхняя полая вена, НПВ — нижняя полая вена, ПП — правое предсердие, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ЛС — легочный ствол, Ао — аорта. Источник: Нормурадова Н.М., 2022.

Note. Red arrows indicate retrograde blood flow in aorta, blue arrows indicates normal blood flow in great vessels. SVC — superior vena cava, IVC — inferior vena cava, RA — right atrium, LA — left atrium, LV — left ventricle, RV — right ventricle, PT — pulmonary trunk, Ao — aorta. Source: Normuradova N.M., 2022.

индекс в клинической практике. Позднее, по данным проспективного когортного исследования 70 внутриутробных детей с ранней формой ЗРП, было показано, что доплеровские индексы перешейка аорты плода PI, RI (resistivity index — индекс резистентности), а также IFI имеют высокую специфичность (100%) при прогнозировании общего неблагоприятного перинатального исхода [12]. Вместе с тем было установлено, что IFI отличается более высокой чувствительностью, чем цереброплацентарное отношение. В другом исследовании для оценки кровотока в артерии пуповины, в венозном потоке, в маточных артериях, средней мозговой артерии внутриутробного ребенка, а также в перешейке аорты был использован только PI, так как он не теряет мате-

матический смысл в случаях нулевых и реверсных значений диастолического кровотока [13]. Индекс PI имеет существенные преимущества над индексами RI и IFI, так как последние не учитывают значения всего спектра кровотока, в том числе усредненной по времени максимальной скорости кровотока [13].

Отдельно необходимо отметить, что ретроградный кровоток в аорте внутриутробного ребенка возникает не только при ЗРП, но и при некоторых врожденных пороках сердца, например при гипоплазии левых отделов сердца с митральной и/или аортальной атрезией [14]. Для последних характерно наличие эхографических признаков врожденного порока сердца, не обнаруженных в представленном нами клиническом случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружение при доплерографии на протяжении всей диастолы желудочков ретроградного кровотока в области перешейка аорты внутриутробного ребенка является неблагоприятным прогностическим признаком терминальной стадии ЗРП на фоне плацентарной дисфункции. Ретроградный кровоток в области перешейка аорты возникает при условии, что значения PI артерии пуповины превышают значения PI средней мозговой артерии.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Информированного согласия на публикацию данных от беременной женщины не получено, так как личные данные пациента скрыты, эхограммы обезличены и не содержат описания, раскрывающего личность пациента.

INFORMED CONSENT

We have not received informed consent from the pregnant woman on the publication of the data as the patient's personal data are hidden, echograms are impersonal and do not contain any description revealing the patient's identity.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Н.М. Нормурадова

<https://orcid.org/0000-0002-0365-6510>

А.А. Бебенина^{1, 2, 3}, О.Г. Мокрушина^{1, 2}, М.В. Левитская², В.С. Шумихин^{1, 2}, Н.О. Ерохина^{2, 3}¹ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, Москва, Российская Федерация³ Департамент здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Инфравезикальная обструкция у мальчика с ортотопическим уретероцеле: клинический случай

Контактная информация:

Бебенина Анастасия Александровна, аспирант кафедры детской хирургии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач — детский хирург Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова, специалист Департамента здравоохранения города Москвы

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: +7 (499) 254-90-93, e-mail: anastasia.bebenina@yandex.ru

Статья поступила: 04.01.2023, принята к печати: 14.04.2023

Обоснование. Уретероцеле — кистозное расширение дистального отдела мочеточника. Относительно редкой формой болезни является ортотопическое уретероцеле, диагностируемое в большинстве случаев у детей женского пола. Клиническая картина ортотопического уретероцеле, как правило, не выражена, а выбор тактики лечения — неоднозначен. **Описание клинического случая.** У мальчика, возраст 8 мес, в результате ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено расширение дистального отдела левого мочеточника до 6,5 мм и наличие кистозного образования в полости мочевого пузыря диаметром 8 мм с толстыми стенками. По данным микционной ретроградной цистоуретрографии пузырно-мочеточниковый рефлюкс не определялся. При оценке ритма спонтанных мочеиспусканий объем остаточной мочи более 30%, что указывает на наличие инфравезикальной обструкции. Ребенку под общей анестезией выполнены диагностическая цистоуретроскопия, трансуретральная резекция уретероцеле, интубация левого мочеточника мочеточниковым интубатором. Через 12 мес после операции по данным УЗИ мочевыделительной системы расширения чашечно-лоханочной системы и мочеточников нет. Клинический анализ мочи без воспалительных изменений. Ритм мочеиспускания без патологии. **Заключение.** Широкое внедрение высокотехнологичных и малоинвазивных методов диагностики и лечения позволяет добиться своевременного выявления и эффективного лечения детей с уретероцеле.

Ключевые слова: дети грудного возраста, уретероцеле, инфравезикальная обструкция, дисфункция нижних мочевых путей, трансуретральная резекция

Для цитирования: Бебенина А.А., Мокрушина О.Г., Левитская М.В., Шумихин В.С., Ерохина Н.О. Инфравезикальная обструкция у мальчика с ортотопическим уретероцеле: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2023;22(2):202–206. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2564>

Anastasia A. Bebenina^{1, 2, 3}, Olga G. Mokrushina^{1, 2}, Marina V. Levitskaya², Vasily S. Shumikhin^{1, 2}, Nadezhda O. Erokhina^{2, 3}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation² N.F. Filatov Children's City Hospital, Moscow, Russian Federation³ Moscow Department of Health, Moscow, Russian Federation

Infravesical Obstruction in a Boy with Orthotopic Ureterocele: Clinical Case

Background. Ureterocele is a cystic dilatation of the distal ureter. Orthotopic ureterocele is relatively rare form of this disease, and it is commonly diagnosed in female children. The clinical picture of orthotopic ureterocele is usually not significant, and the management variants are unclear. **Clinical case description.** Ultrasound has revealed dilatation in the distal part of the left ureter (up to 6.5 mm) and cyst formation (diameter of 8 mm, thick walls) in the bladder in 8-months-old boy. The retrograde voiding cystourethrogram has shown no signs of vesicoureteral reflux. The evaluation of the voiding rhythm was performed: the volume of residual urine was > 30%, it indicates the infravesical obstruction. The child underwent diagnostic cystourethroscopy, transurethral resection of the ureterocele, intubation ureteral catheter in the left ureter (all procedures was performed under general anesthesia). There were no enlargements of calices-pelvis system and ureters 12 months after surgery according to urinary system ultrasound. Clinical urine test with no inflammatory changes. Voiding rhythm was without pathology. **Conclusion.** The widespread implementation of high-tech and minimally invasive methods of diagnosis and management allow us to achieve timely detection and provide effective treatment for children with ureterocele.

Keywords: infants, ureterocele, infravesical obstruction, lower urinary tract dysfunction, transurethral resection

For citation: Bebenina Anastasia A., Mokrushina Olga G., Levitskaya Marina V., Shumikhin Vasily S., Erokhina Nadezhda O. Infravesical Obstruction in a Boy with Orthotopic Ureterocele: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2023;22(2):202–206. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2564>

ОБОСНОВАНИЕ

Уретероцеле — врожденное кистоподобное расширение интрамурального отдела мочеточника. Этот порок развития в большинстве случаев ассоциирован с полным удвоением почки [1] и лишь в редких случаях развивается как самостоятельное заболевание [2]. Распространенность уретероцеле варьирует, по разным данным, от 1 : 500 [1] до 1 : 5000 [3], чаще (соотношение 1 : 5) диагностируется у детей женского пола [4]. С внедрением антенатального ультразвукового скрининга отмечено увеличение количества диагностированных случаев врожденных аномалий мочевыводящих путей, в том числе обструкции у пациентов с уретероцеле [5]. Течение болезни варьирует от бессимптомного до задержки мочи, расширения верхних мочевых путей и развития уросепсиса. У детей грудного возраста клиническими проявлениями уретероцеле являются инфекция мочевыводящих путей, беспокойство при мочеиспускании, нарушения акта мочеиспускания, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гипорефлекторному типу [4]. Этиология уретероцеле остается неизвестной. Однако исследования на моделях мышей показывают, что уретероцеле может быть результатом отделения зачатка мочеточника от мезонефрального протока и перемещения в мочевой пузырь [6]. При отсутствии удвоения почки уретероцеле связано с одной почкой и одним мочеточником, а при удвоении всегда относится к верхнему полюсу почки [4].

Предложено множество классификаций уретероцеле. Чаще всего уретероцеле разделяют на внутрипузырное и внепузырное [1]. Европейская ассоциация урологов (2019) предлагает выделять ортотопическое, эктопическое и цекоуретероцеле (рис. 1). Наиболее часто диагностируется эктопическое уретероцеле (до 80% всех случаев) [7]. Обычно оно имеет большой размер, смещает треугольник Льюто и выпадает в уретру. В редких случаях эктопическое уретероцеле может выпадать из отверстия уретры. Диагностика этой формы уретероцеле возможна внутривутробно при проведении антенатального скрининга [3]. Цекоуретероцеле встречается редко (менее 5% случаев болезни), возникает в результате эктопии мочеточника. Данный порок локализован в уретре ниже шейки моче-

вого пузыря [7, 8]. Большинство случаев ортотопического уретероцеле (около 15% всех случаев болезни) описано у девочек [4]. При этой форме обструкция, как правило, не выражена или отсутствует, функция почки не нарушена или несколько снижена, мочеточник может быть расширен [7].

Диагностика ортотопического уретероцеле основана на результатах ультразвукового исследования (УЗИ) почек и мочевого пузыря [7]. При этом обращают внимание на расширение мочеточника и наличие кистозного образования в полости мочевого пузыря. Для выявления пузырно-мочеточникового рефлюкса в ипсилатеральный/контралатеральный мочеточник проводится микционная цистоуретрография [1], для оценки функции почек — радиоизотопная ренография.

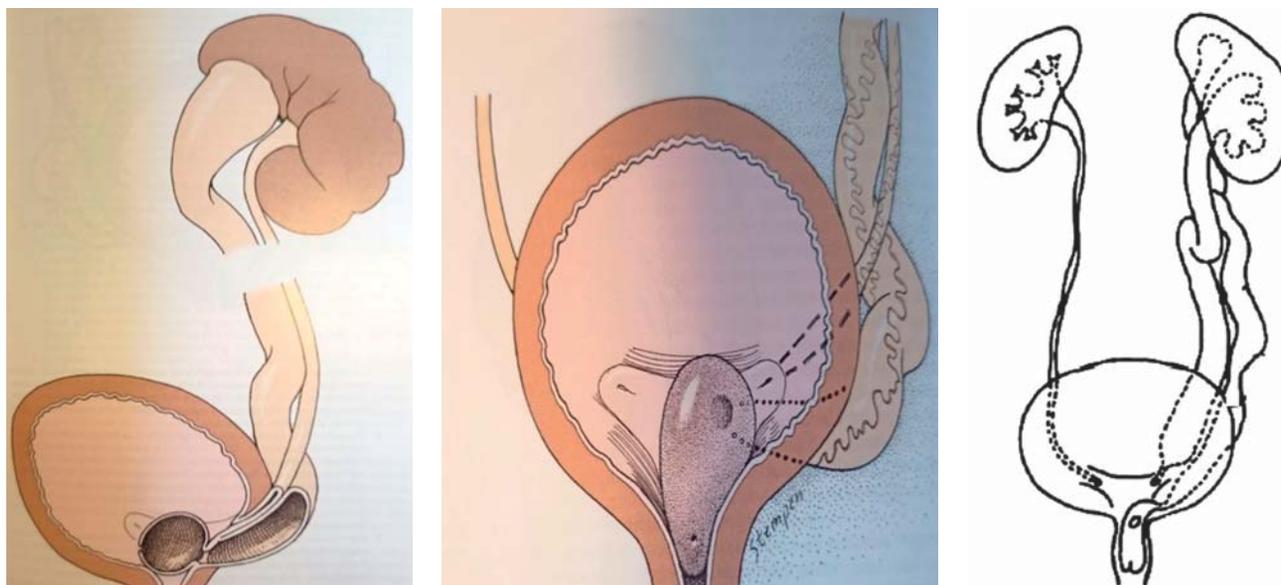
Выбор тактики лечения уретероцеле между консервативным ведением, эндоскопической декомпрессией и реимплантацией мочеточника неоднозначен. Некоторые авторы склоняются к проведению эндоскопического лечения [1, 5], так как этот метод малоинвазивный. При этом на первом этапе лечения с помощью резектоскопии или пункционной иглы выполняется дренирование уретероцеле с целью улучшения оттока мочи из мочевого пузыря и купирования инфекционных процессов [7, 9].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Мальчик Р., рожден от второй беременности, вторых срочных родов. Течение беременности без особенностей. Масса тела при рождении — 4270 г, оценка по шкале APGAR — 7/8 баллов. Антенатально врожденная патология не выявлена. После вакцинации в возрасте 3 мес у ребенка возник эпизод гипертермии. Проводилась симптоматическая терапия в амбулаторных условиях. В последующем родители отмечали у ребенка натуживание и внезапное беспокойство перед мочеиспусканием. Последнее происходило каплями и вялой струей. В возрасте 8 мес ребенок поступил в плановом порядке в центр детской урологии и репродуктивного здоровья Детской городской клинической больницы им. Н.Ф. Филатова (Москва). При обращении ребенку проведено УЗИ почек и мочевого пузыря: выявлено расширение дистального отдела левого мочеточника

Рис. 1. Ортотопическое (слева), эктопическое (в центре) (заимствовано из [1]) и цекоуретероцеле (справа) (заимствовано из [8])
Fig. 1. Orthotopic (left), ectopic (centre) (adopted from [1]) and cecoureterocele (right) (adopted from [8])



Источник: Baskin L.S. и соавт., 2019 [1]; Mohta A., Upreti L., 2010 [8].
 Source: Baskin L.S. et al., 2019 [1]; Mohta A., Upreti L., 2010 [8].

до 6,5 мм и наличие кистозного образования в полости мочевого пузыря диаметром 8 мм с толстыми стенками (рис. 2). Концентрация маркеров воспаления (С-реактивный белок, прокальцитонин) по данным анализа крови и показателя общего анализа мочи — без патологических изменений. На 2-е сут пребывания в стационаре выполнено повторное УЗИ почек и мочевого пузыря на мочевом катетере: почки обычных размеров, паренхима не уменьшена, кортико-медуллярная дифференцировка сохранена, чашечно-лоханочная система не расширена, кровоток не изменен, четко прослеживается до капсулы. Сохраняется расширение мочеточника и наличие уретероцеле таких же размеров. На 3-и сут госпитализации проведена ретроградная микционная цистуроетрография (рис. 3). Контуры мочевого пузыря ровные. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс не определяется. В пришеечном отделе определяется дефект наполнения 5×8 мм. Задняя уретра не расширена. Мочеиспускание небольшими порциями.

На 4-е сут госпитализации выполнена оценка ритма спонтанных мочеиспусканий с определением объема остаточной мочи по данным УЗИ (табл. 1). Остаточная моча обнаружена в образцах, полученных в середине дня, при-

Рис. 2. Ультразвуковая картина мочевого пузыря в В-режиме у мальчика Р., возраст 8 мес

Fig. 2. Ultrasound of the bladder in B-mode in boy R., 8 months



Примечание. Визуализируется уретероцеле, диаметр 8 мм (отмечено стрелкой).

Источник: Бобенина А.А., 2021.
Note. Ureterocele is visualised, diameter 8 mm (marked with arrow).

Source: Bebenina A.A., 2021.

Рис. 3. Микционная ретроградная цистуроетрография у мальчика Р., возраст 8 мес

Fig. 3. Retrograde voiding cystourethrogram in boy R., 8 months



Примечание. Визуализируется дефект наполнения в пришеечном отделе мочевого пузыря (отмечено стрелкой).

Источник: Бобенина А.А., 2021.
Note. The filling defect in the precervical part of the bladder is visualized (marked with arrow).
Source: Bebenina A.A., 2021.

Таблица 1. Ритм спонтанных мочеиспусканий с определением объема остаточной мочи до трансуретральной резекции уретероцеле

Table 1. Voiding rhythm with evaluation of residual urine volume before ureterocele transurethral resection

Время	Объем мочи, мл	
	выделенной	остаточной
09:30	10	–
10:10	10	–
11:00	22	–
12:50	10	10 (50%)
13:30	3	12 (80%)
13:50	22	12 (35%)
14:35	8	–
15:00	8	–
15:15	10	–

чем во всех порциях объем остаточной мочи составлял более 30%, что указывает на нарушение функции мочевого пузыря в связи с инфравезикальной обструкцией и нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. Ребенку назначена диагностическая цистуроетроскопия.

Физикальная диагностика

Общее состояние ребенка средней тяжести по основному заболеванию. Энтеральную нагрузку усваивает. Кожный покров чистый, физиологичной окраски. Кожа на ощупь умеренно влажная. Видимые слизистые оболочки ярко-розовые, чистые, умеренно влажные. Склеры обычной окраски. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, распределена равномерно. Отеки, пастозность — не определяются. Костно-мышечная система развита пропорционально, соответственно возрасту. Голова округлой формы, большой родничок размерами $1,0 \times 1,5$ см, выполнен. Тургор тканей достаточный. Дыхание пуэрильное. Аускультативно: дыхание в легких проводится во все отделы, симметрично с обеих сторон. Хрипов нет. Сердечная деятельность удовлетворительная. Тоны сердца выслушиваются на обычном месте, ясные, ритмичные. Шумы не выслушиваются. Живот мягкий, симметричный, участвует в акте дыхания. При пальпации живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации во всех отделах, симптомы раздражения брюшины отрицательные. Перистальтика выслушивается во всех отделах. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Селезенка не пальпируется. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу, яички в мошонке. Мочится самостоятельно, периодически проявляет беспокойство перед мочеиспусканием, тужится, мочеиспускания каплями и вялой струей. Стул самостоятельный, регулярный, без патологических примесей.

Предварительный диагноз

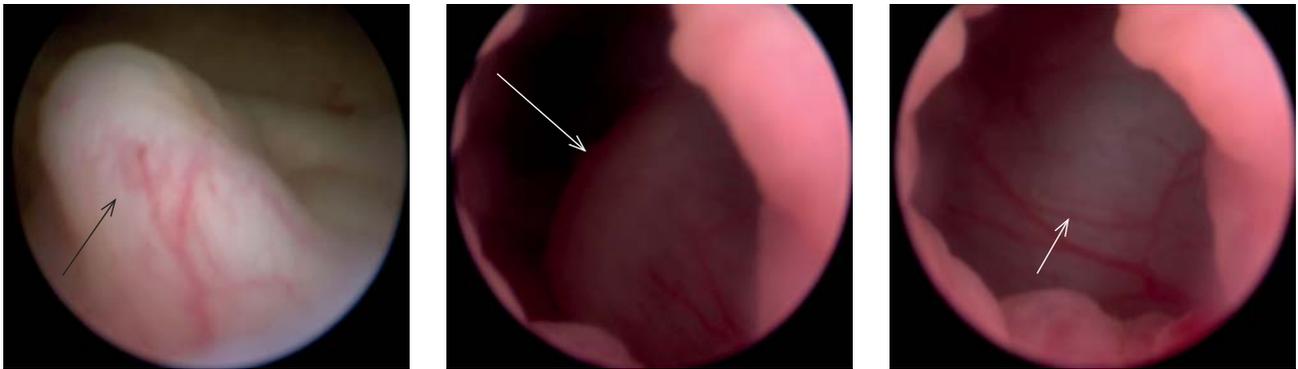
Инфравезикальная обструкция. Уретероцеле слева. Нерефлюксирующий мегауретер слева.

Динамика и исходы

На 4-е сут нахождения ребенка в стационаре выполнена диагностическая цистоскопия. Слизистая оболочка мочевого пузыря без воспалительных изменений. Трабекулярность стенки мочевого пузыря не выражена. Межмочеточниковая складка сглажена. Устье правого мочеточника расположено типично, полулуное, на потоке не зияет, перистальтирует. В проекции устья левого мочеточника определяется напряженное уретероцеле, размерами 10×6 мм, на тонком основании, меняющее свои размеры (рис. 4). При увеличении уретероцеле полностью закрывает вход в шейку мочевого пузыря. Отчетливо выявить устье на верхушке уретероцеле не удалось. Под общей анестезией проведена трансуретральная резекция уретероцеле на 6 часах условного циферблата (рис. 5). Выполнена интубация левого мочеточника катетером Sn3, последний прошел свободно, заведен на 10 см, фиксирован к крайней плоти. При проведении уретроскопии задняя уретра не расширена, семенной бугорок расположен типично, признаки клапана задней уретры не выявлены.

В послеоперационном периоде проводилась симптоматическая и антибактериальная терапия. Мочеточниковый интубатор удален через сутки после операции, уретральный катетер — через двое суток. Пациент выписан на 8-е послеоперационные сутки в удовлетворительном состоянии. Показатели общего анализа мочи без изменений, концентрация маркеров воспаления в пределах референсных значений. Ребенок направлен на амбулаторное лечение в условиях нефроурологиче-

Рис. 4. Интраоперационная картина уретероцеле у мальчика Р., возраст 8 мес
Fig. 4. Intraoperative picture of ureterocele in boy R., 8 months



Примечание. Стрелками указано уретероцеле в области мочеточника (слева), напряженное уретероцеле, закрывающее вход в шейку мочевого пузыря (справа).

Источник: Бебенина А.А., 2021.

Note. Arrows indicate the ureterocele in the left ureter area (left), tense ureterocele (center), and tense ureterocele covering the bladder neck (right).

Source: Bebenina A.A., 2021.

ского центра (рекомендованы контроль анализов мочи и крови, УЗИ почек в динамике, физиолечение).

Через 12 мес после операции по данным УЗИ: мочевого пузыря — объем 19 мл, в проекции устья левого мочеточника определяется остаточное уретероцеле диаметром до 2 мм с толстой стенкой, мочеточники не расширены; расширения чашечно-лоханочной системы и мочеточников не обнаружено (рис. 6). В эти же сроки выполнена повторная оценка ритма спонтанных мочеиспусканий с определением остаточной мочи (табл. 2). Интервал между мочеиспусканиями — 30–40 мин, порции — 16–25 мл. Объем остаточной мочи — не более 16%. Показатели клинического анализа мочи в норме. Клинический результат достигнут: инфекций мочевыводящих путей не было, ребенок мочится самостоятельно, без натуживания, дугообразной струей. Жалоб родители не предъявляют.

Прогноз

У пациента диагностировано ортотопическое уретероцеле без пузырно-мочеточникового рефлюкса, нарушений функции почек не выявлено, инфекционных осложнений в течение года после операции не диагностировано. Отсутствует рецидивирующая инфекция мочевыводящих путей, эвакуаторная функция мочевого пузыря не нарушена, функция почечной паренхимы не уменьшена. На момент повторного обследования (через 12 мес после трансуретральной резекции уретероцеле) прогноз для здоровья благоприятный, пациенту показано диспансерное наблюдение с контролем показателей клинического анализа мочи и УЗИ мочевыделительной системы через 1, 3, 6 и 12 мес.

Таблица 2. Ритм спонтанных мочеиспусканий с определением объема остаточной мочи через 12 мес после трансуретральной резекции уретероцеле

Table 2. Voiding rhythm with evaluation of residual urine volume через 12 months after ureterocele transurethral resection

Время	Объем мочи, мл	
	выделенная	остаточная
12:00	25	4
12:30	20	3
12:50	18	0
13:30	16	0

Рис. 5. Трансуретральная резекция уретероцеле у мальчика Р., возраст 8 мес

Fig. 5. Ueterocele transurethral resection in boy R., 8 months



Примечание. Стрелкой указана стенка уретероцеле, которая разрушается с помощью резектоскопа.

Источник: Бебенина А.А., 2021.

Note. The arrow indicates the ureterocele wall that is destroyed via resectoscope.

Source: Bebenina A.A., 2021.

Рис. 6. УЗИ мочевого пузыря мальчика Р., возраст 1 год 8 мес, через 12 мес после трансуретральной резекции уретероцеле

Fig. 6. Ultrasound of the bladder in boy R, 1 year 8 months, 12 months after ureterocele transurethral resection



Примечание. Визуализируется (отмечено стрелкой) спавшееся уретероцеле (не более 2 мм в диаметре).

Источник: Бебенина А.А., 2021.

Note. Collapsed ureterocele (not more than 2 mm in diameter) is visualized (marked with arrow).

Source: Bebenina A.A., 2021.

Временная шкала

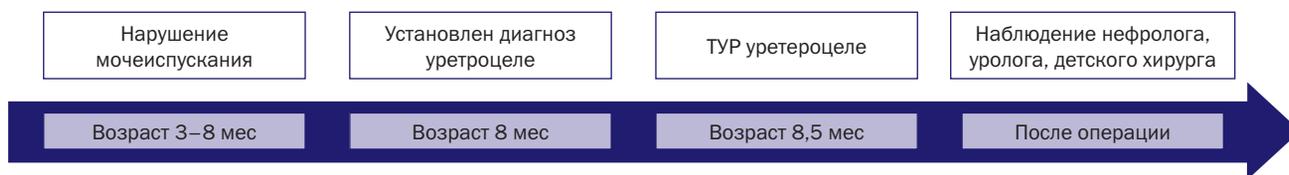
Хронология течения болезни пациента Р. с инфравезикальной обструкцией при ортотопическом уретероцеле, ее ключевые события представлены на рис. 7.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дилатация интрамурального отдела мочеточника обычно сопровождается удвоением почек. В редких случаях уретероцеле — единственный порок развития мочевыделительной системы [1, 2]. В описываемом нами клиническом случае у ребенка отсутствуют сопутствующие пороки развития почек. Иногда уретероцеле проявляет себя в старшем возрасте, симптоматика зависит от вида и размера грыжевого выпячивания, а также от наличия obstructивных изменений [6, 9]. У мальчика уретероцеле находилось у входа в шейку мочевого пузыря, что создавало препятствие для оттока мочи.

Оптимальная тактика лечения уретероцеле в настоящее время однозначно не определена. Выбор зависит

Рис. 7. Мальчик Р. с инфравезикальной обструкцией при ортотопическом уретероцеле: хронология течения болезни, ключевые события
Fig. 7. Boy R. with infravesical obstruction at orthotopic ureterocele: clinical course and key events



Примечание. ТУР — трансуретральная резекция.
 Note. TUR (ТУР) — transurethral resection.

от ряда факторов: возраста ребенка, вида уретероцеле, наличия пузырно-мочеточникового рефлюкса, наличия удвоения верхних мочевыводящих путей, снижения функции почек [10]. В описанном нами случае было принято решение провести малоинвазивное лечение — трансуретральную резекцию уретероцеле — с целью устранения обструкции и снижения риска инфекционных осложнений. В литературе также описаны эндоскопические методы декомпрессии, включающие эндоскопическое лазерное лечение [11] и электрохирургический разрез [10]. Эффективность этих методов (целевые показатели — спадение уретероцеле, наличие осложнений) сопоставима [1]. Частота повторных операций по причине неэффективной плановой эндоскопической резекции ортотопического уретероцеле варьирует от 7 до 23% [2]. Последнее зависит от вида и размеров уретероцеле, а также от места интраоперационного разреза. У описанного нами пациента в течение года после операции признаков инфекции мочевыводительной системы не отмечено, функция мочевого пузыря не нарушена, при повторном УЗИ мочевыводительной системы остаточное уретероцеле незначимых размеров, без признаков инфравезикальной обструкции. Показаний к повторному оперативному вмешательству нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Уретероцеле — это аномалия мочевыводительной системы, которая может проявить себя в любом возрасте. Клиническая симптоматика зависит от формы и размеров уретероцеле. Врачу важно не пропустить данную патологию, так как уретероцеле может привести к нарушению функции почек и мочевого пузыря. В связи с широким внедрением современных методов диагностики и лечения стали возможны раннее выявление и своевременное высокотехнологичное малоинвазивное лечение детей грудного возраста с ортотопическим уретероцеле.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Baskin LS, Kogan BA, Stock JA. *Handbook of Pediatric Urology*. 3rd ed. 2019. pp. 124–127.
2. Merlini E, Lelli Chiesa P. Obstructive ureterocele-an ongoing challenge. *World J Urol*. 2004;22(2):107–114. doi: <https://doi.org/10.1007/s00345-004-0407-y>
3. Uson AC, Lattimer JK, Melicow MM. Ureteroceles in infants and children: A report based on 44 cases. *Pediatrics*. 1961;27(6): 971–983. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.27.6.971>
4. Radmayr C, Bogaert G, Dogan HS, et al. EAU Guidelines on Paediatric Urology. *Eur Urol*. 2001;40(5):589–599. doi: <https://doi.org/10.1159/000049841>
5. Şimşek ÖÖ, Tiryaki S., Erfidan G, et al. Evaluation of Pediatric Patients with a Diagnosis of Ureterocele. *Pediatr Rep*. 2022;14(4):533–537. doi: <https://doi.org/10.3390/pediatric14040062>
6. Peters C, Schluskel RN, Mendelsohn C. Ectopic Ureter, Ureterocele, and Ureteral Anomalies. *Campbell-Walsh Urology*.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

Согласие родителей пациента на публикацию описания пациента не получали. Представленные в статье сведения обезличены, идентифицирующая информация удалена.

INFORMED CONSENT

The informed consent on publication of patient's data from patient's parents was not received. All the provided information in this article is impersonal, any identifying information has been deleted.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

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

DISCLOSURE OF INTEREST

Not declared.

ORCID

А.А. Бебенина
<https://orcid.org/0000-0002-8390-822X>
О.Г. Мокрушина
<https://orcid.org/0000-0003-4444-6103>
М.В. Левитская
<https://orcid.org/0000-0002-9838-9493>
В.С. Шумихин
<https://orcid.org/0000-0001-9477-8785>
Н.О. Ерохина
<https://orcid.org/0000-0003-05-19-7220>

7. Меновщикова Л.Б., Рудин Ю.Э., Гарманова Т.Н., Шадеркина В.А. *Клинические рекомендации по детской урологии-андрологии*. — М.: Изд-во «Перо»; 2015. — 240 с. [Menovshchikova LB, Rudin YuE, Garmanova TN, Shaderkina VA. *Klinicheskie rekomendatsii po detskoj urologii-andrologii*. Moscow: Publishing house "Pero"; 2015. 240 p. (In Russ).]
8. Mohta A, Upreti L. Cecoureterocele. *Indian Pediatr*. 2010; 47(6):522–523.
9. Tekgul S, Riedmiller H, Gerharz P, et al. *Pediatric Urology*. ESPU; 2011.
10. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, et al. *Campbell Walsh Wein Urology*. In 3 vol. 12th ed. Elsevier; 2020.
11. Timberlake MT, Corbett ST. Minimally invasive Techniques for management of the ureterocele and ectopic ureter: upper tract versus lower tract approach. *Urol Clin North Am*. 2015;42(1):61–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ucl.2014.09.006>



С.Д. Тимошкова^{1, 2}, Д.С. Русина^{2, 3}, Т.Н. Елагина⁴, Г.П. Глазкова³, М.В. Федосеенко^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2}

¹ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

³ Детская городская поликлиника № 133, Москва, Российская Федерация

⁴ Центр медицинской профилактики, Москва, Российская Федерация

Изменения организации вакцинопрофилактики в детской городской поликлинике и их эффективность

Контактная информация:

Тимошкова Снежана Дмитриевна, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки

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

Статья поступила: 24.01.2023, принята к печати: 14.04.2023

В статье описаны этапы внедрения изменений организации вакцинопрофилактики в детской городской поликлинике № 133 Департамента здравоохранения города Москвы с декабря 2019 г. Проведена комплексная работа по повышению приверженности вакцинации среди врачей разных специальностей, привитости и охвата иммунизацией прикрепленного детского населения. В рамках этой работы осуществлена реорганизация отделения медицинской профилактики, в электронную медицинскую карту внесены данные о проведенных прививках, медицинских отводах и отказах, инициированы ежемесячный мониторинг показателей вакцинации, а также обучение врачей иммунопрофилактике с использованием трех форм обучения. В работе приняли участие Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы, кафедра факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Союз педиатров России. Представлен промежуточный результат эффективности проводимых мероприятий.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, иммунопрофилактика, вакцинация, иммунизация, медицинское образование, опрос, детская поликлиника

Для цитирования: Тимошкова С.Д., Русина Д.С., Елагина Т.Н., Глазкова Г.П., Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С. Изменения организации вакцинопрофилактики в детской городской поликлинике и их эффективность. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(2):207–214. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2563>

Snezhana D. Timoshkova^{1, 2}, Dina S. Rusinova^{2, 3}, Tatyana N. Elagina⁴, Galina P. Glazkova³, Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2}

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

³ Children's City Outpatient's Clinic №133, Moscow, Russian Federation

⁴ Center of Medical Prevention, Moscow, Russian Federation

Changes in the Preventive Vaccination Procedures in Children's City Outpatient's Clinic and its Efficacy

This article describes the implementation stages of the changes in preventive vaccination procedures in Children's City Outpatient's Clinic №133 of the Moscow Department of Health since December 2019. Comprehensive work has been performed on increasing the adherence to vaccination among doctors of various specialties, vaccination and immunization coverage of the registered pediatric population. As a result of this project medical prevention department was reorganized, data on vaccinations, medical exemption and refusals were added to the electronic medical records, monthly monitoring of vaccination coverage rate was initiated, as well as doctors training in preventive immunization via three forms of education. Center for Medical Prevention of the Moscow Department of Health, pediatric department of the Pediatric Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University, the Union of Pediatricians of Russia have participated in this work. Intermediate results on efficacy of implemented measures have been presented.

Keywords: preventive vaccination, preventive immunization, vaccination, immunization, medical education, questionnaire, children's outpatient clinic

For citation: Timoshkova Snezhana D., Rusinova Dina S., Elagina Tatyana N., Glazkova Galina P., Fedoseenko Marina V., Namazova-Baranova Leyla S. Changes in the Preventive Vaccination Procedures in Children's City Outpatient's Clinic and its Efficacy. Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2023;22(2):207–214. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i2.2563>

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам Всемирной организации здравоохранения, за последние два десятилетия был достигнут огромный прогресс в охвате иммунизацией, и в период с 2000 по 2018 г. с помощью вакцин было предотвращено около 35 млн смертей — 96% из них среди младенцев [1]. Нормативные документы, инструкции к иммунобиологическим лекарственным препаратам, национальный и региональные календари профилактических прививок периодически обновляются и совершенствуются. Отслеживать эти изменения практикующему врачу непросто. Тем не менее, знание актуальной информации по вопросам иммунопрофилактики является обязательным условием компетентности врача-педиатра [2].

В настоящее время на должность врача-педиатра в детской поликлинике могут претендовать выпускники педиатрического факультета и ординатуры по специальности «Педиатрия». Сотрудниками кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова (заведующий кафедрой — профессор Л.С. Намазова-Баранова) в 2021 г. был проведен анализ учебного плана подготовки студентов 1–6-го курсов по направлению 31.05.02 «Педиатрия» в разных российских медицинских вузах [3]. Было показано, что преподавание вакцинопрофилактики не выстроено в логичную и понятную систему, не предусмотрено профильной дисциплины, некоторые вопросы рассматриваются при изучении микробиологии, в цикле инфекционных заболеваний и поликлинической педиатрии [4]. В ординатуре преподавание вакцинопрофилактики как отдельной дисциплины для обучающихся по специальностям «Педиатрия» и «Терапия» (как пример, см. рабочие программы [5, 6]), а также для специалистов узкого профиля вообще не предусмотрено. Важным шагом в преодолении этих недостатков образования будущих врачей стало введение с 2016/2017 учебного года на кафедре факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова для студентов 6-го курса педиатрического факультета дисциплины «Вакцинопрофилактика здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями» с оценкой знаний обучающихся в начале цикла и после его завершения [7, 8]. Последипломное образование врачей по вопросам иммунопрофилактики в России в основном проводится в ходе многочисленных конференций и по программам повышения квалификации. Лишь для некоторых образовательных программ проведена оценка их актуальности, эффективности в краткосрочном и долгосрочном периодах [9–11].

На первый год жизни ребенка приходится наибольшее количество посещений врача-педиатра, в том числе для проведения вакцинации согласно национальному календарю профилактических прививок (НКПП) [12–14]. В этот период дети особенно восприимчивы к возбудителям инфекционных болезней, поэтому своевременная иммунизация и поддержание приверженности путем выстраивания доверительных отношений между врачом и родителями пациентов представляются важными. Добиться последнего на практике, притом что на прием участкового педиатра в детской городской поликлинике в Москве выделено всего 12 мин [15, 16], весьма непросто. Кроме того, еще больше времени и внимания требуется на составление графика догоняющей вакцинации. В этих условиях к медицинским работникам предъявляются еще большие требования по поддержанию высокого уровня знаний вопросов вакцинопрофилактики. По нашему мнению, добиться такого

результата можно путем формирования и унификации программ обучения, распространения единого (алгоритмического) подхода к вакцинации на всех уровнях оказания медицинской помощи, регулярного обсуждения клинических случаев и алгоритмов работы. Важен и контроль эффективности этих мер, в том числе посредством регулярного анализа уровня охвата и привитости прикрепленного к медицинской организации детского населения, причин отказов от вакцинации и обоснованности медицинских отводов.

В 2019 г. нами была изучена организация службы вакцинопрофилактики в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ»). Отмечено, что иммунизация неорганизованных детей проводилась участковыми врачами-педиатрами в поликлинике, а детей, посещавших детский сад и школу, вакцинировали в образовательном учреждении педиатры отделения профилактики (неопубликованные данные). При этом данные о проведенных прививках в поликлинике и образовательных учреждениях вносились в основные учетно-отчетные формы и медицинские документы (форма № 112/у — история развития ребенка, форма № 063/у — карта профилактических прививок, форма № 064/у — журнал учета профилактических прививок, форма № 026/у — медицинская карта ребенка для образовательных учреждений; форма № 156/у-93 — прививочный сертификат; журналы о поступлении и расходовании иммунобиологических препаратов), ведение которых осуществлялось в бумажном виде. Такая система хранения информации затрудняет своевременное выявление пациентов, не завершивших вакцинацию или отказавшихся от проведения прививок. Более того, перепись прикрепленного населения докторами и медицинскими сестрами по своим участкам также проводилась вручную. Аналогичным образом по данным бумажных форм (форма № 063/у) проводился и ежемесячный анализ охвата и привитости. При этом данные по пациентам, отказавшимся от проведения прививок, и невакцинированным детям не систематизировались по возрастным группам и с учетом отдельных инфекционных заболеваний. Отсутствовал единый алгоритм работы с законными представителями (родителями) ребенка, отказавшимися от проведения вакцинации. При анализе охвата и привитости прикрепленного населения в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» было выявлено, что нарушена преемственность между поликлиническим звеном и детскими образовательными учреждениями, в том числе была разрознена информация о проведенных прививках; коммуникация между участковыми педиатрами в поликлинике и педиатрами в детском саду / школе, профильными специалистами не всегда была эффективной, объективные показатели проведенной иммунопрофилактики продемонстрировали недостаточный уровень вакцинации среди организованного детского населения. В медицинских учреждениях данные о проведенных прививках не всегда были идентичны (так, у врачей поликлиники и педиатров в образовательном детском учреждении не было единой базы данных со сведениями о вакцинации, которая проведена ребенку).

На основании результатов анализа организации вакцинации в детской поликлинике были определены несколько направлений работы по оптимизации существующей системы вакцинопрофилактики. С этой целью администрацией ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» совместно

с Центром медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «ЦМП ДЗМ»), кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова и Союзом педиатров России был разработан план реорганизации деятельности детской поликлиники по вакцинопрофилактике прикрепленного детского населения. Определены основные направления, приоритетность, трудоемкость и продолжительность запланированных мероприятий. Описание основных этапов реализации указанного плана представлено ниже.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ К ОРГАНИЗАЦИИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ В ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКЕ

В ГБУЗ «ДГП №133 ДЗМ» на начало 2023 г., по данным Единой медицинской информационно-аналитической системы (ЕМИАС) города Москвы, зарегистрировано более 61 тыс. детского населения. При этом в структуре детской поликлиники имеются 4 филиала, оказывающих медицинскую помощь на 56 участках, в 63 детских садах, 48 школах и 5 колледжах.

Вакцинопрофилактика в детской поликлинике до начала реорганизации проводилась силами отделения медицинской профилактики. С декабря 2019 г. подходы к организации вакцинопрофилактики прикрепленного населения были пересмотрены. В первую очередь было выполнено разграничение отделения медицинской профилактики на два подразделения с перераспределением функционала. Первое из них, сохранившее первоначальное название, взяло на себя функцию проведения вакцинации неорганизованным детям, включая профилактические осмотры, составление графика вакцинации ребенку на первом году жизни, консультации по вакцинопрофилактике пациентов любого возраста. За этим подразделением была закреплена функция обеспечения коммуникации с родителями, в том числе отказывающимся от вакцинации, составления графиков вакцинации, помощи участковым педиатрам. Необходимость указанных изменений была обусловлена большой загруженностью участковых педиатров (многочисленность прикрепленного населения, ограниченное время приема, сложная эпидемиологическая ситуация, в том числе в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции). В результате продолжительность приема врача-педиатра отделения медицинской профилактики была увеличена до 20–30 мин. Более того, было определено, что заведующим отделением медицинской профилактики будут осуществляться консультации для родителей, отказывающихся от проведения прививок. Продолжительность консультаций строго не определена и зависит от вопросов, беспокоящих родителей. Основная задача второго подразделения — отделения оказания медицинской помощи несовершеннолетним в образовательных учреждениях — обеспечение преемственности между участковой педиатрической службой и сотрудниками отделений профилактики в образовательных учреждениях. Для этого участковый врач-педиатр указанного отделения ежемесячно оценивает вакцинальный анамнез прикрепленного к его участку детского населения и совместно с врачом-педиатром образовательного учреждения составляет план вакцинации. В настоящее время благодаря ЕМИАС данные в поликлинике и образовательных учреждениях о проведенных прививках аналогичны, в то время как до оптимизации процессов у врачей московских детских поликлиник не было сведений о вакцинации, которая проведена ребенку в образовательном учреждении, и наоборот.

В результате реорганизации деятельности поликлиники по вакцинопрофилактике ответственный педиатр отделения медицинской профилактики ежедневно получал сведения обо всех отказах от вакцинации. На него же была возложена ответственность по организации индивидуальных и групповых встреч с родителями для разъяснения вопросов безопасности и эффективности применения вакцин, их важности для профилактики инфекционных заболеваний у детей. Такие встречи в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» в настоящее время проводятся регулярно — как очно, так и в онлайн-формате, индивидуально или для небольшой группы родителей. Так, в 2021 г. прошло 15 встреч в онлайн-формате, которые посетили 98 участников; индивидуальных консультаций в условиях поликлиники было 301, по их итогам 68 детей получили прививки. В 2022 г. было проведено 13 онлайн-встреч, в которых приняли участие 112 человек. Очные индивидуальные консультации в условиях поликлиники посетили 250 родителей, 78 детей были вакцинированы.

В числе нововведений следует отметить анализ вакцинального анамнеза пациентов, обратившихся за медицинской помощью по любому вопросу, с привлечением профильных специалистов. Последние при необходимости могли рекомендовать пациенту консультацию педиатра и проведение вакцинопрофилактики. Кроме того, организовано проведение регулярных (2 раза в неделю по 30 мин, из них минимум 1–2 встречи для обсуждения вопросов вакцинопрофилактики) врачебно-сестринских конференций в поликлинике, в ходе которых разбираются клинические случаи. Внедрена практика ежедневного анализа данных медицинских отводов, информацию о которых педиатр вводит в электронную медицинскую карту пациента в ЕМИАС, включая установление причин отложенной вакцинации, продолжительности медицинского отвода и их обоснованности. Наряду с этим ежедневно осуществлялась проверка корректности заполненных заключений силами заведующего отделением или заведующего филиалом. Таким же образом осуществляется ежемесячный анализ причин отказов от вакцинации и медицинских отводов, иных причин отсутствия вакцинации. Организовано проведение очных встреч в образовательных учреждениях по вопросам вакцинопрофилактики (например, доктора пригласили подростков и их родителей на собрание, где рассказали о вирусе папилломы человека, профилактике инфекции, ответили на вопросы участников, провели иммунизацию против данной инфекции). Проведена актуализация материалов о вакциноуправляемых инфекциях на сайте ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» (<https://dgp133.ru>) с использованием материалов Союза педиатров России.

МОНИТОРИНГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОВЕДЕННОЙ ИММУНИЗАЦИИ

С декабря 2020 г. оптимизация процессов организации вакцинопрофилактики детского населения в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» проводилась совместно с Департаментом здравоохранения города Москвы по ключевым вопросам планирования и контроля количества прикрепленного населения и прививочного статуса пациентов с использованием данных ЕМИАС. Согласно сведениям системы пациенты были распределены по группам в зависимости от возраста, количества выполненных прививок, причин отсутствия вакцинации (табл. 1).

Алгоритм группировки был разработан и внедрен в детские поликлиники города сотрудниками ГБУЗ «ЦМП ДЗМ» — головного учреждения по организационно-методическим вопросам вакцинопрофилактики и про-

Таблица 1. Алгоритм распределения прикрепленного детского населения по группам в зависимости от вакцинального анамнеза (согласно данным ЕМИАС)

Table 1. Algorithm of the registered pediatric population distribution by groups according to vaccination history (based on EMIAS data)

Группа	Определение	Пояснение
Группа 0	Ребенок не подлежит вакцинации согласно календарю	Например, ребенок в возрасте 4 мес будет причислен к группе 0 по вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита
Группа 1	Ребенок не привит по неустановленным причинам	Ребенок подлежит вакцинации, но в ЭПК нет никаких сведений о выполненных профилактических прививках, об установленном и действующем медицинском отводе или об отказе от профилактических прививок
Группа 2	Ребенок не привит по причине медицинского отвода	Ребенок подлежит вакцинации, но в ЭПК зарегистрирован действующий медицинский отвод от вакцинации (от всех инфекций или против конкретной инфекции/вакцины)
Подгруппа 2.1	Медицинский отвод заканчивается в отчетном месяце	В ЭПК содержатся сведения о действующем медицинском отводе, срок которого заканчивается в ближайший месяц
Подгруппа 2.2	Срок медицинского отвода заканчивается не ранее чем через месяц	В ЭПК содержатся сведения о действующем отводе, срок которого заканчивается не ранее чем через месяц
Подгруппа 2.3	Отсутствие прививки против туберкулеза	<ul style="list-style-type: none"> ребенок в возрасте до 7 лет, нет прививки против туберкулеза, при этом имеются сведения о положительной пробе Манту; ребенок в возрасте 7 лет – 7 лет 11 мес 29 дней, не может быть ревакцинирован против туберкулеза ввиду положительной пробы Манту, зарегистрированной в течение последних трех лет
Группа 3	Ребенок не привит по причине отказа	В ЭПК содержатся сведения о действующем отказе
Группа 4	Ребенок имеет неполный курс вакцинации согласно возрасту	Ребенок подлежит вакцинации, курс вакцинации начат, но не проведен в полном объеме в соответствии с возрастом
Подгруппа 4.1	Не прошел минимальный срок после последней прививки курса («в стадии вакцинации»)	Ребенок подлежит вакцинации, курс вакцинации начат, но еще не прошел минимальный интервал от последней прививки курса
Подгруппа 4.2	Минимальный срок после последней прививки курса прошел	Ребенок подлежит вакцинации, курс вакцинации начат, минимальный срок от последней прививки курса прошел, ребенок может быть вызван на плановую вакцинацию
Группа 5	Ребенок подлежит плановой вакцинации в текущем месяце	Вакцинация в декретированные сроки согласно национальному календарю профилактических прививок и региональному календарю
Группа 6	Ребенок имеет все необходимые по возрасту прививки	Дополнительных действий не требуется

Примечание. ЭПК — электронная прививочная карта.

Note. EVR (ЭПК) — electronic vaccination record.

Таблица 2. Пример распределения прикрепленного детского населения по группам в зависимости от вакцинального анамнеза

Table 2. Example of the registered pediatric population distribution by groups according to vaccination history

PATIENT_ID	Пол	Образовательное учреждение	Класс	tetanus	pertussis	rubella	poliomyelitis	hvp	tuberculosis	meningococcus	pneumococcus	measles	diphtheria	mumps	hep_b
1	Школа №	4Г	6 гр.	0 гр.	6 гр.	0 гр.	2.1 гр.	0 гр.	0 гр.	0 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.
1	Школа №	5А	6 гр.	6 гр.	6 гр.	0 гр.	3 гр.	2.3 гр.	0 гр.	0 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.
1	Школа №	6М	6 гр.	0 гр.	6 гр.	0 гр.	6 гр.	0 гр.	0 гр.	0 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.	6 гр.

Примечание. Tetanus — столбняк, pertussis — коклюш, rubella — краснуха, poliomyelitis — полиомиелит, hvp — вирус папилломы человека, tuberculosis — туберкулез, meningococcus — менингококковая инфекция, pneumococcus — пневмококковая инфекция, measles — корь, diphtheria — дифтерия, mumps — эпидемический паротит, hep_b — гепатит В.

филактических медицинских осмотров (в том числе диспансеризации) — совместно с аналитиками Ресурсного центра Департамента здравоохранения города Москвы. Ежемесячно по состоянию на первое число календарного месяца сотрудниками ГБУЗ «ЦМП ДЗМ» и Ресурсного центра обрабатывается выгрузка из ЕМИАС сведений о вакцинации прикрепленного детского населения, на основании которых составляются списки детей с указа-

нием группы по каждой инфекции Московского календаря профилактических прививок, затем электронные таблицы направляются в детские поликлиники, в том числе и в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ», в электронном виде по защищенным каналам связи (табл. 2). Как результат, значительно упрощена работа врачей-педиатров по анализу и систематизации данных по вакцинопрофилактике прикрепленного населения своего участка.

Параллельно проводилась оцифровка сведений о проведенной вакцинации каждого из пациентов (перенос из бумажной формы № 112/у в ЕМИАС) силами сотрудников Многофункционального центра (МФЦ) и сотрудников поликлиник. Также в ЕМИАС вносилась предоставленная родителями информация о прививках, которые были проведены не в системе Департамента здравоохранения города Москвы (например, в коммерческих медицинских центрах, в клиниках в другом городе, которые не подключены к ЕМИАС; предоставляемые данные должны были быть заверены печатью медицинского учреждения, где была проведена прививка, и печатью врача). В настоящее время родители пациентов могут также самостоятельно загрузить данные в ЕМИАС, для этого в мобильном приложении ЕМИАС.ИНФО в личном кабинете они прикрепляют фото медицинского документа с данными о проведенных ребенку прививках, после чего корректность введенных данных проверяет медицинский работник и подтверждает их внесение в электронную медицинскую карту. По нашему мнению, ведение единой электронной базы данных вакцинального статуса способствовало выстраиванию преемственности между поликлиникой и отделением профилактики в образовательных учреждениях.

Ежемесячно данные из ЕМИАС анализировали сотрудники ГБУЗ «ЦМП ДЗМ» совместно с Ресурсным центром Департамента здравоохранения города Москвы. Полученная аналитика (сведения о проведенной вакцинации, уровне охвата и привитости пациентов) в последующем передавалась руководству детской поликлиники.

АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ВАКЦИНАЦИИ СРЕДИ ВРАЧЕЙ ДЕТСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ

С декабря 2020 г. совместно с кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» проводится научно-исследовательская работа по изучению и повышению приверженности врачей вакцинопрофилактике [17]. Дизайн научно-исследовательской работы, опросник и форма информированного добровольного согласия участника были рассмотрены и одобрены этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол № 215 от 22.03.2022) и Ученым советом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (заключение от 25.03.2022).

На первом этапе работы проведен опрос врачей с применением опросника, содержащего 3 блока вопросов:

- личный профиль (возраст, стаж работы, вакцинальный анамнез сотрудника, наличие детей);
- отношение врачей к различным аспектам иммунопрофилактики;
- теоретические знания врачей (вопросы по основным темам, в том числе касающиеся побочных проявлений после иммунизации, вакцинации беременных против гриппа, календарей прививок в России, распространенных в профессиональном сообществе и среди населения мифов о профилактических прививках).

Опрос среди врачей был анонимным, заполнение формы респондентами происходило в бумажном или электронном виде (Google-форма) до декабря 2022 г.,

в нем приняли участие большинство сотрудников поликлиники — 172 (96%) из 180. Восемь докторов не были включены в исследование по причине отказа, окончания действия трудового договора на момент исследования или временной нетрудоспособности.

На втором этапе была разработана программа обучающего курса по вакцинопрофилактике для врачей-педиатров (участковых, дежурных, сотрудников профилактических отделений в детских садах и школах) и заведующих отделениями, а также врачей профильных специальностей, которые могут консультировать пациентов по вопросам вакцинации. Необходимость проведения обучающего курса для врачей в детской поликлинике была продиктована отсутствием обязательной подготовки по темам вакцинации для студентов медицинских вузов и врачей, получением новых знаний преимущественно путем самообразования, сложностью самостоятельного регулярного получения и закрепления информации в сочетании с высокой врачебной нагрузкой, высокими требованиями к организации и проведению вакцинопрофилактики, необходимостью обучения врачей эффективной коммуникации с родителями по вопросам иммунизации, в том числе работе с сомнениями и заблуждениями [3, 17].

Обучение проводилось в одной из трех форм с использованием аналогичных по содержанию материалов: посещение очных встреч, самостоятельное изучение записей видеолекций, работа с литературой. Распределение врачей по формам обучения выполнено случайным образом (использован ресурс <https://randomus.ru/split>). Для организации очного обучения и проведения рандомизированного исследования был определен еженедельный график обучения врачей. Для повышения эффективности процесса получения знаний очное обучение проводилось отдельно в 4 группах по 10–15 человек в конференц-зале поликлиники. Количество занятий было определено с учетом нагрузки сотрудников. Для каждой из очных групп было проведено 9 занятий, 2 раза в неделю, продолжительностью до 50 мин. Участники, обучение которых проходило самостоятельно с использованием видеолекций (записаны преподавателями кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова) и литературы (участникам предоставляли файл с перечнем нормативных и правовых документов по вакцинопрофилактике с активными ссылками на них, научные статьи, а также руководство для врачей, опубликованное в 2021 г. под редакцией Л.С. Намазовой-Барановой, Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм «Вакцины и иммунопрофилактика в современном мире», в печатном виде), получили доступ к образовательным материалам на 1 мес; время и место ознакомления с материалами они выбрали самостоятельно.

До обучения все врачи выразили положительное отношение к вакцинопрофилактике и необходимости ее проведения, при этом на вопрос «Какое утверждение лучше всего описывает Ваше отношение к вакцинации детей?» 70% врачей ответили, что считают вакцинацию в рамках НКПП достаточной. Сразу после завершения обучения 90% врачей были уверены в необходимости проведения вакцинации шире НКПП. Следует отметить, что на сегодняшний день плановая вакцинация детей в России проводится

согласно НКПП против 12 инфекций, причем независимо от места проживания, за счет средств федерального бюджета [13]. Кроме того, вакцинопрофилактика в московских детских поликлиниках проводится согласно городскому календарю прививок, который гарантирует защиту против 17 инфекций и дополняет НКПП [14, 18]. Московский календарь включает профилактические прививки для детей против ветряной оспы, ротавирусной и менингококковой инфекций, гепатита А, вируса папилломы человека, а также вторую ревакцинацию против коклюша. Вакцинация в соответствии с городским календарем прививок финансируется из бюджета г. Москвы. Еще в 2018 г. эксперты Союза педиатров России разработали проект «Идеальный календарь профилактических прививок», в котором перечислены управляемые инфекционные заболевания, предотвратимые с помощью плановой вакцинации, и представлены сроки иммунизации, эти рекомендации составлены на основе последних научных данных, без акцента на финансирование, файл обновляется ежегодно и размещен в электронном виде в открытом доступе [19, 20].

В ходе обучения доктора неоднократно подчеркивали его необходимость и важность, доступность, актуальность информации, представленной в предложенных им материалах. При этом необходимо отметить разный подход врачей к образовательному процессу в зависимости от их профиля. По нашим наблюдениям, педиатры были более заинтересованы и мотивированы в течение всего периода занятий в сравнении с профильными специалистами, что проявлялось в вовлеченности, активном участии в дискуссиях. Вероятно, это связано с высокой потребностью у педиатров в получении актуального образовательного материала в короткие сроки и возможности применения полученных знаний на практике (на приеме). Профильным специалистам в ходе обучения потребовалось усвоить больший объем информации по причине отсутствия достаточной базы знаний по иммунопрофилактике (схемы вакцинации, лицензированные вакцины, показания и противопоказания) и ежедневной практики направления пациентов на прививки. По этой причине некоторые разделы курса требовали большего внимания как со стороны лектора, так и со стороны врачей при самостоятельном изучении темы.

На третьем этапе научно-исследовательской работы проведена оценка отсроченной эффективности обучения через 3 и 6 мес после его завершения. В эти же сроки проведен мониторинг приверженности вакцинации врачей всех специальностей. На основании полученных сведений в дальнейшем запланирована оценка «выживаемости» знаний и сравнение эффективности различных форм обучения. Ожидается, что повышение уровня знаний врачей-педиатров и профильных специалистов увеличит приверженность вакцинации их пациентов и будет способствовать своевременному проведению профилактических прививок в полном объеме, уменьшению количества отказов и необоснованных медицинских отводов. Предложенные источники информации о вакцинопрофилактике, использованные в процессе обучения, помогут поддерживать необходимый уровень актуальных знаний у докторов и после завершения образовательного курса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗМЕНЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ И ОБУЧЕНИЯ ВРАЧЕЙ

С ноября 2020 г. Департаментом здравоохранения города Москвы ежемесячно оценивается работа детских поликлиник по следующим показателям: уровень охвата, привитости и своевременности иммунизации против вакциноуправляемых инфекций, входящих в региональный (московский) календарь прививок. За два года с начала нововведений ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» в рейтинге работы детских поликлиник среди других 53 медицинских организаций города Москвы перешла с 22-й позиции на 2-ю.

Оцифровка данных по вакцинации позволила оценивать прививочный анамнез по вакциноуправляемым заболеваниям как для отдельного пациента, так и в отдельных возрастных группах. Для оценки результатов вакцинации были проанализированы выгрузки данных из ЕМИАС за январь 2021 г. (в начале оптимизации процессов в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ»), ноябрь 2021 г. и ноябрь 2022 г. Согласно полученным результатам, показатель привитости прикрепленного детского населения за 2 года проведения комплексной работы значительно увеличился по коклюшу и кори (на 11%), краснухе (на 4%). Отмечено также увеличение охвата иммунизацией (количество детей, получивших хотя бы одну прививку против анализируемой инфекции) против коклюша, кори, краснухи и паротита (на 3,6, 1,84, 2,78, 1,84% соответственно). Отмечается стабильная положительная тенденция по снижению количества непривитых детей (против гепатита В, кори, краснухи, паротита на 2%, против полиомиелита, дифтерии и столбняка — на 1,5%, коклюша — на 1,3%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повышение приверженности вакцинации в ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» показало необходимость вовлечения специалистов разного профиля, анализа текущих подходов внутри медицинского учреждения к проведению профилактических прививок. По результатам работы, проведенной в течение двух лет, отмечены положительные изменения показателей охвата и привитости прикрепленных к поликлинике детей, своевременности проведения вакцинации, количества отказов и медицинских отводов. В этой успешной работе вместе с коллективом ГБУЗ «ДГП № 133 ДЗМ» приняли участие сотрудники ГБУЗ «Центр медицинской профилактики Департамента здравоохранения города Москвы», кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Союза педиатров России. Именно комплексный подход привел к получению результатов проведенной реорганизации детской поликлиники, направленных на повышение эффективности системы вакцинопрофилактики. Авторы исследования планируют продолжить работу с возможным применением полученного опыта в других медицинских учреждениях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not specified.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

М.В. Федосеенко — получение гонораров от компаний ООО «Пфайзер Инновации», АО «Санофиавентис

груп», ООО «МСД Фармасьютикалс», ООО «Фарм Эйд ЛТД», ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», ООО «ФОРТ».

Л.С. Намазова-Баранова — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / ООО «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А.» / «Квинтайлс ГезмбХ» (Австрия), АО «Санofi-авентис груп», ООО «Бионорика», ООО «Нутриция».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTERESTS

Marina V. Fedoseenko — receiving grants from companies Pfizer Innovations LLC, Sanofi Aventis Group, “MSD Pharmaceuticals”, Pharm Aid, Astra Zeneca PLC, “FORT”.

Leyla S. Namazova-Baranova — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B.V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA

“Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical Products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)” LLC, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH” (Austria), Sanofi Aventis Group, Bionorica, Nutricia.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

С.Д. Тимошкова

<https://orcid.org/0000-0002-3540-772X>

Д.С. Русинова

<https://orcid.org/0000-0002-1215-1872>

Т.Н. Елагина

<https://orcid.org/0000-0001-8987-4772>

Г.П. Глазкова

<https://orcid.org/0000-0002-2763-5861>

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Л.С. Намазова-Баранова

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. World Health Organization. (2019). *The global vaccine action plan 2011-2020: review and lessons learned: strategic advisory group of experts on immunization*. World Health Organization. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329097>. Accessed on April 20, 2023
2. Приказ Министерства труда Российской Федерации от 27 марта 2017 г. № 306н «Об утверждении профессионального стандарта «Врач-педиатр участковый». [Order of the Ministry of Labor of Russian Federation dated March 27, 2017 No. 306n “Ob utverzhenii professional'nogo standarta “Vrach-pediatr uchastkovyi” (In Russ).] Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=292113>. Ссылка активна на 01.04.2023.
3. Намазова-Баранова Л.С., Привалова Т.Е., Булгакова В.А. и др. Место дисциплины «вакцинопрофилактика здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями» в учебном плане подготовки специалиста по направлению «педиатрия» // *Педиатрическая фармакология*. — 2021 — Т. 18. — № 1. — С. 48–51. — doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2232> [Namazova-Baranova LS, Privalova TE, Bulgakova VA, et al. The Role of “Preventive Vaccination in Healthy Children and Children with Chronic Diseases” Discipline in the Specialist Training Curriculum in the Field of “Pediatrics”. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(1):48–51. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v18i1.2232>]
4. Приказ Министерства науки и высшего образования 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 Science and Higher Education of the Russian Federation dated August 12, 2020 No. 965 “Ob utverzhenii federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego obrazovaniya — spetsialitet po spetsial'nosti 31.05.02 Pедиатрия”. (In Russ).] Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202008260029>. Ссылка активна на 01.04.2023.
5. Образовательная программа высшего образования — программа ординатуры (уровень подготовки кадров высшей квалификации). Специальность: 31.08.19 Педиатрия. — М.: Минздрав России; 2020. — 23 с. [Образовательная программа высшего образования — программа ординатуры (уровень подготовки кадров высшей квалификации). *Spetsial'nost': 31.08.19 Pедиатрия*. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation; 2020. 23 p. (In Russ).] Доступно по: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Ordinatura/Discipliny/pediatrija/OP_VO_Pediatrija.pdf. Ссылка активна на 22.03.2023.

DOC/Ordinatura/Discipliny/pediatrija/OP_VO_Pediatrija.pdf. Ссылка активна на 22.03.2023.

6. Образовательная программа высшего образования — программа ординатуры (уровень подготовки кадров высшей квалификации). Специальность: 31.08.49 Терапия. — М.: Минздрав России; 2020. — 23 с. [Образовательная программа высшего образования — программа ординатуры (уровень подготовки кадров высшей квалификации). *Spetsial'nost': 31.08.49 Terapiya*. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation; 2020. 23 p. (In Russ).] Доступно по: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Ordinatura/Discipliny/terapija/OP_VO_Terapija.pdf. Ссылка активна на 22.03.2023.

7. Рабочая программа дисциплины С.1.В.0.2 Вакцинопрофилактика здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями для образовательной программы высшего образования — программы специалитета по специальности 31.05.02 Педиатрия. — М.: Минздрав России; 2020. — 32 с. [Рабочая программа дисциплины С.1.В.0.2 Вакцинопрофилактика здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями для образовательной программы специалитета по специальности 31.05.02 Педиатрия. Moscow: Ministry of Health of Russian Federation; 2020. 32 p. (In Russ).] Доступно по: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Discipliny/Pediatria/Rab-prog-disciplines/OP_pediatriya_Vakcinoprofilaktika_zdorovykh_detei_i_detei_s_hronicheskimi_zabolevaniyami_dlya_ obrazovatel'noi_programmy_spetsialiteta_31.05.02_Pediatriya. Ссылка активна на 15.03.2023.

8. Тематический план дисциплины «Вакцинопрофилактика здоровых детей и детей с хроническими заболеваниями». — М.: Кафедра факультетской педиатрии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 2023. — 2 с. [Тематический план дисциплины “Vakcinoprofilaktika zdorovykh detei i detei s khronicheskimi zabolevaniyami”. Moscow: Department of Faculty Pediatrics, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2023. 2 p. (In Russ).] Доступно по: https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/PF/Dept_of_faculty_pediatrics/TP_vakcinoprofilaktika_vesna_2023.pdf. Ссылка активна на 15.03.2023.

9. Гирина А.А., Петровский Ф.И., Заплатников А.Л. Приверженность врачей-педиатров иммунопрофилактике инфекционных болезней: современное состояние проблемы // *РМЖ. Мать и дитя*. — 2020. — Т. 3. — № 4. — С. 290–294. — doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-4-290-294> [Girina AA, Petrovskii FI, Zaplatnikov AL. Pediatricians adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases: current state of the problem. *Russian Journal*

- of *Woman and Child Health*. 2020;3(4):290–294. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-4-290-294>
10. Александрова О.К., Лебедев П.В., Кулагин В.В. и др. Опыт обучения врачей вакцинации детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями // *Международный журнал экспериментального образования*. — 2015. — № 4. — С. 24–27. [Aleksandrova OK, Lebedev PV, Kulagin VV, et al. Opyt obucheniya vrachei vaktsinatsii detei, rozhdennykh VICH-infitsirovannymi materyami. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya*. 2015;(4):24–27. (In Russ).]
11. Ясинский А.А., Лыткина И.Н., Михеева И.В. К вопросу о профессиональной подготовке медицинских работников педиатрического профиля в области вакцинопрофилактики // *Детские инфекции*. — 2011. — Т. 10. — № 2 — С. 35–39. [Yasinsky AA, Lytkina IN, Mikheyeva IV. On the Issue of Professional Training of Medical Staff in the Area of Pediatric Vaccine Prophylaxis. *Children Infections = Detskie Infektsii*. 2011;10(2):35–39. (In Russ).]
12. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 августа 2017 г. № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних» с изм. и доп. от 3 июля 2018 г., 13 июня 2019 г., 19 ноября 2020 г. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated August 10, 2017 No. 514n “O Poryadke provedeniya profilakticheskikh meditsinskikh osmotrov nesovershennoletnikh”, as amended and suppl., dated July 3, 2018, June 13, 2019, November 19, 2020 (In Russ).] Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=345500>. Ссылка активна на 15.03.2023
13. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06 декабря 2021 г. № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 06, 2021 No. 1122n “Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok, kalendarya po epidemicheskim pokazaniyam i poryadka provedeniya profilakticheskikh privivok”. (In Russ).] Доступно по: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070>. Ссылка активна на 15.02.2023.
14. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 207 от 04 марта 2022 г. «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и регионального календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Order of the Department of Health of Moscow No. 207 dared March 04, 2022 “Ob utverzhdenii regional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i regional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam”. (In Russ).] Доступно по: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=MLAW;n=229642#cNLI0aTuECIWQqkv>. Ссылка активна на 15.02.2023.
15. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02 июня 2015 г. № 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача-акушера-гинеколога». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 02, 2015 No. 290n “Ob utverzhdenii tipovykh otraslevykh norm vremeni na vypolnenie rabot, svyazannykh s poseshcheniem odnim patsientom vracha-pediatra uchastkovogo, vracha-terapevta uchastkovogo, vracha obshchey praktiki (semeynogo vracha), vracha-nevrologa, vracha-otorinolaringologa, vracha-oftalmologa i vracha-akushera-ginekologa”. (In Russ).] Доступно по: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=2578336&ysclid=lfaufrizy570240732>. Ссылка активна на 16.03.2023.
16. Постановление Правительства Москвы от 24 декабря 2021 г. № 2208-ПП «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». [Decree of the Government of Moscow dated December 24, 2021 No. 2208-ПП “O Territorial'noi programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi v gorode Moskve na 2022 god i na planovyy period 2023 i 2024 godov”. (In Russ).] Доступно по: <https://docs.cntd.ru/document/727822514>. Ссылка активна на 16.03.2023.
17. Тимошкова С.Д. Оценка приверженности врачей-педиатров вакцинации // *Педиатрическая фармакология*. — 2021. — Т. 18. — № 2. — С. 147–148. [Timoshkova SD. Otsenka priverzhennosti vrachei-pediatrov vaktsinatsii. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2021;18(2):147–148. (In Russ).]
18. Филиппов О.В., Большакова Л.Н., Елагина Т.Н. и др. Региональный календарь профилактических прививок в Москве: история, развитие, перспективы // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2020. — Т. 19. — № 4. — С. 63–75. — doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75> [Filippov OV, Bolshakova LN, Elagina TN, et al. Regional Schedule of Vaccination in Moscow: History, Development, Prospects. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(4):63–75. (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-4-63-75>]
19. Намазова-Баранова Л.С., Федосеенко М.В., Баранов А.А. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок // *Вопросы современной педиатрии*. — 2019. — Т. 18. — № 1. — С. 13–30. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i1.1988> [Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Baranov AA. New Horizons of National Immunization Calendar. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2019;18(1):13–30. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i1.1988>]
20. Идеальный календарь вакцинации от Союза педиатров России – 2023. [The ideal vaccination calendar from the Union of Pediatricians of Russia – 2023. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pediatr-russia.ru/information/vaktsinatsiya/kalendar-vaktsinatsii>. Ссылка активна на 17.03.2023.

Карпухин Евгений Васильевич (к 80-летию со дня рождения)



17 марта 2023 г. исполнилось 80 лет выдающемуся организатору педиатрической службы, заслуженному врачу Российской Федерации и Татарской АССР, почетному члену Союза педиатров России, одному из инициаторов создания и почетному члену Ассоциации детских республиканских, краевых, областных больниц Российской Федерации, кандидату медицинских наук Евгению Васильевичу Карпухину.

Родившись в Казани, окончив в 1966 г. педиатрический факультет Казанского государственного медицинского института, Евгений Васильевич начал трудовую деятельность на берегу Камы, в одном из старинных городов Республики Татарстан — Чистополе, где прошел путь от участкового врача до заместителя главного врача по детству и родовспоможению центральной районной больницы. Организаторские способности молодого педиатра привлекли внимание республиканского Минздрава, и в 1971 г. он был переведен в Республиканскую клиническую больницу Минздрава Татарской АССР заместителем главного врача. В январе 1975 г. его назначают главным врачом тогда еще строящейся Детской республиканской клинической больницы (ДРКБ). Ее руководителем Е.В. Карпухин проработал 33 года — до 2010 г. — с перерывом в 1987–1988 гг., когда занимал должность первого заместителя министра здравоохранения Республики Татарстан.

В профессиональной деятельности (судьбе) Е.В. Карпухина можно выделить ряд достижений, имевших выдающееся значение для развития педиатрии не только в одном из ведущих промышленных российских регионов — Республике Татарстан (Татарская АССР в советскую эпоху), но и по некоторым направлениям системы охраны здоровья детского населения России. Прежде всего следует отметить роль Евгения Васильевича в создании современной инфраструктуры региональной педиатрической службы. В истории казанской педиатрической школы воистину красным стал день 20 апреля 1977 г., когда открылись шестизэтажный корпус детской больницы на 510 коек и консультативная поликлиника на 500 посещений в смену, построенные на окраине Казани в чистом поле. Вторым таким днем, уже в постсоветскую эпоху, можно назвать 20 сентября 1994 г. — дату сдачи в эксплуатацию второго корпуса ДРКБ на 300 коек.

Начиная с 60-х годов прошлого века актуальной, можно сказать, центральной задачей становилось создание и развитие специализированной высокотехнологичной медицинской помощи детскому населению. Возглавляемый Е.В. Карпухиным детский стационар успешно справляется с данным вызовом. В больнице открываются и эффективно функционируют отделения анестезиологии и реанимации, урологии, кардиологии, гастроэнтерологии и др. Благодаря энергии молодого главного врача, его умению наладить контакт с органами власти и личной поддержке президента Республики Татарстан М.Ш. Шаймиева больница была оснащена новейшим диагностическим оборудованием известных мировых фирм, став одним из ведущих региональных центров по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи детям, которую предоставляли маленьким пациен-

там не только из Татарстана, но и из соседних республик — Чувашии, Мордовии, Марий Эл.

Организаторские способности и умение наладить профессиональный, но в то же время дружеский (человеческий) контакт с коллегами позволили Евгению Васильевичу создать эффективное педиатрическое клиническое учреждение, на базе которого функционируют 9 кафедр Казанского медицинского университета и Казанской медицинской академии. Научные труды казанских профессоров-педиатров А.Х. Хамидуллиной, В.П. Булатова, детских хирургов М.Р. Рокицкого, Л.М. Миролюбова, уролога А.А. Ахунзянова и многих других специалистов достойно представляли в России казанскую педиатрическую школу.

В середине 1990-х гг. ДРКБ под руководством Е.В. Карпухина фактически становится одним из ведущих региональных педиатрических центров страны. На ее базе неоднократно проводились научно-практические мероприятия для российских детских врачей: V Всероссийский съезд детских врачей (1977), выездное заседание Ассоциации детских региональных больниц (2002), выездное заседание по вопросам детского здравоохранения Комитета по здравоохранению Государственной Думы Российской Федерации, Президиума Союза педиатров России, Комиссии по здравоохранению Общественной палаты Российской Федерации (2006). Здесь специально подчеркнем, что именно Евгений Васильевич был инициатором создания Ассоциации детских областных, краевых и республиканских больниц Российской Федерации.

Нельзя не отметить организационно-методические новации в деятельности ДРКБ в эпоху Е.В. Карпухина. Это и централизация неотложной хирургической и реанимационной помощи детям столицы республики и ближайших к ней районов, и организация системы контроля качества медицинской помощи детям, и создание организационно-методического отдела, включающего отделения статистическое, клиничко-экспертное, медико-социальной помощи подросткам. Остановимся только на значимости организации последнего отделения, ибо этим было положено начало созданной во втором десятилетии текущего столетия в Республике Татарстан эффективной региональной системы медико-социального сопровождения детского населения.

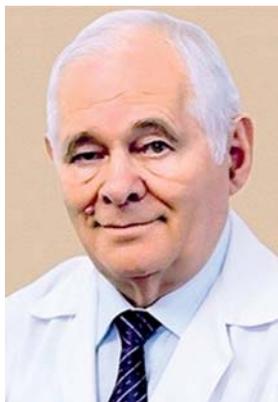
За годы работы Евгения Васильевича в ДРКБ больница завоевала авторитет не только в масштабах республики, но и за ее пределами. В 1978 г. ДРКБ была удостоена диплома III степени на Всесоюзной выставке народного хозяйства, в 1983 г. заняла второе место по итогам общественного смотра среди республиканских учреждений здравоохранения, в 1985 г. больница получила дипломом Минздрава СССР и Центрального комитета профсоюзов медработников, в 2002 и 2003 гг. удостоена диплома I степени «Лучшая детская больница РФ».

Деятельность Е.В. Карпухина получила высокое признание. Он лауреат Государственной премии Республики Татарстан в области науки и техники, награжден орденом «Знак Почета», знаком «Отличник здравоохранения», почетными грамотами Минздравов Российской Федерации и Республики Татарстан.

Глубокоуважаемый Евгений Васильевич! Президиум Союза педиатров России сердечно поздравляет Вас, почетного члена Союза педиатров России, с замечательным юбилеем — 80-м днем рождения! Желаем здоровья Вам и благополучия Вашим родным и близким.

Союз педиатров России, коллектив НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского

Леониду Михайловичу Рошалю — 90 лет



27 апреля 2023 г. отмечает 90-й день рождения легендарный детский врач, Доктор мира, Герой Труда Российской Федерации, почетный член Союза педиатров России Леонид Михайлович Рошал. Это — юбилей не только выдающегося детского хирурга, но и известного большинству жителей нашей страны человека, жизнь которого, можно обоснованно, не преувеличивая сказать, стала подвигом!

Родившись в г. Ливны Орловской области в семье военного летчика, в 1957 г. окончив педиатрический факультет Второго Московского медицинского института, Леонид Михайлович проходит профессиональный путь от участкового педиатра в Москве и ординатора кафедры детской хирургии Центрального института усовершенствования врачей до заведующего (в 1981 г.) отделением неотложной хирургии и травм детского возраста Института педиатрии АМН СССР. В 1964 г. защитил кандидатскую, а в 1970 г. — докторскую диссертацию (научный руководитель и консультант — выдающийся отечественный детский хирург академик С.Я. Далецкий). В 1982 г. ему присвоено ученое звание профессора. В начале XXI в. Леонид Михайлович выступил инициатором создания Московского НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, с 2003 г. возглавлял учреждение, будучи его директором, а с 2015 г. по настоящее время является президентом.

В человеческой и профессиональной судьбе юбиляра можно выделить следующие его выдающиеся деяния.

Л.М. Рошал внес весомый вклад в организацию неотложной хирургической помощи детям России.

Еще работая в начале 60-х гг. прошлого столетия научным сотрудником в МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, он участвует в организации центра хирургии новорожденных Московской области. В своей кандидатской диссертации «Острая инвагинация кишок у детей» Леонид Михайлович научно обосновал и внедрил в практику консервативные методы лечения данной патологии. Под руководством Л.М. Рошалья возглавляемые им научно-практические учреждения с 80-х гг. прошлого века становятся ведущими центрами неотложной детской хирургии, определяют задачи и пути ее развития в России.

Доктор мира. Широкою международную известность Л.М. Рошалю принесла организация медицинской помощи детям различных стран, оказавшимся в чрезвычайных природных или техногенных ситуациях. Где бы ни произошли землетрясения, военные столкновения, террористические акты, техногенные катастрофы (в Монголии, Армении, Иране, Румынии, Израиле, Югославии, Японии и др.), начиная с 1980 г. туда из Москвы вылетала возглавляемая Леонидом Михайловичем бригада детских врачей для оказания медицинской помощи. В 1993 г. он становится членом совета директоров Всемирной ассоциации неотложной помощи и медицины катастроф (WADEM), а в 1996 г. — экспертом ВОЗ. За ним закрепляется предложенное журналистами имя «Доктор мира».

Герой России. В 2002 г. имя доктора Рошалья становится известным, без преувеличения будет сказано, каждому жителю России. Не отрывая глаз от телевизора, с замиранием сердца они следили, как он входил в логово террористов — в захваченный ими московский театральный центр на Дубровке — и выводил оттуда спасенных детей. За мужество и самоотверженность, проявленные при спасении людей в условиях, сопряженных с риском для жизни, уже в солидном возрасте (фактически 70-летний) детский врач награждается орденом Мужества. Ему вручается премия «Национальный герой». За деятельность по защите детей Леонид Михайлович в 2003 г. отмечен международной премией «Голубь мира», назван «Европейцем года – 2005».

Выдающийся общественный деятель. Последние два десятилетия жизни юбиляра отличаются активной общественной деятельностью. Здесь опять уместно напомнить, что он создал Московский НИИ неотложной детской хирургии и травматологии, ставший не только в Москве, но и в России одним из ведущих центров в этой области детского здравоохранения. В 2006–2009 гг. Л.М. Рошал возглавлял Комиссию по здравоохранению Общественной палаты Российской Федерации, в 2013 г. организовал и возглавил благотворительный фонд содействия в оказании медико-социальной и реабилитационной помощи детям с травмой и ее последствиями. Но, пожалуй, наиболее важным его детищем стала организованная им в 2010 г. Национальная медицинская палата, ведущими и наиболее плодотворными направлениями деятельности которой являются, с одной стороны, повышение качества оказания медицинской помощи населению, а с другой — защита врачей в связи с рисками их профессии.

Профессиональная и общественная деятельность Л.М. Рошалья отмечена высокими государственными наградами — орденами Мужества, «За заслуги перед Отечеством» IV степени, Почета, Александра Невского и многочисленными медалями. Он удостоен звания «Герой Труда Российской Федерации».

Юбиляр широко известен за рубежом, его медицинская, общественная, гуманитарная деятельность получила признание во многих странах: Леонид Михайлович — кавалер ордена Почетного легиона (Франция), награжден орденами и медалями Армении, Монголии, Пакистана, лауреат многочисленных отечественных и зарубежных общественных организаций. Его именем названа звезда в созвездии Тельца.

Президиуму Союза педиатров России особенно приятно поздравить Леонида Михайловича Рошалья с юбилеем, ибо он всегда активно участвует в мероприятиях, проводимых Союзом. Наша общественная организация избрала его своим почетным членом, наградила медалью Г.Н. Сперанского «За выдающиеся заслуги в охране здоровья детей» (2017), медалью Н.Ф. Филатова «За выдающиеся успехи в спасении детских жизней» (2023), он стал первым в списке ежегодно награждаемых СПР дипломом «Детский врач года» (2002).

Глубокоуважаемый и дорогой Леонид Михайлович! Примите наши сердечные поздравления с Вашим 90-летием! Будьте здоровы! Благополучия Вашим родным и близким!

Союз педиатров России, коллектив НИИ педиатрии и охраны здоровья детей РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского