

Д. Дж. Опель, Дж. А. Тейлор, К. А. Филлипи, Д. С. Дайкема, США

# Точка пересечения доказательств и реальной пользы в клинических руководствах: кто решает вопрос о том, какой риск для детей считать приемлемым?

**Очевидно, что все клинические решения, принимаемые врачом, несут в себе тот или иной риск. Непроведение компьютерной томографии черепа пациенту с головной болью, назначение анализа крови ребенку с лихорадкой и другие подобные ситуации подразумевают компромисс между допустимыми и неприемлемыми рисками. В идеале врачи должны прилагать все усилия для достижения этого компромисса. С одной стороны, клиницисты осознанно принимают некоторые риски (например, риск пропустить редкое заболевание), чтобы избежать чрезмерной нагрузки на систему здравоохранения и не подвергать пациента инвазивным, затратным и/или потенциально ненужным диагностическим исследованиям. С другой стороны, врачи стараются не брать на себя излишнюю ответственность за несвоевременное установление диагноза и, соответственно, заболеваемость и смертность, которые можно было предотвратить.**

Достижение этого компромисса по ряду причин является непростой задачей. Во-первых, клиницисты часто не могут точно рассчитать риск и потенциальный вред в конкретном клиническом сценарии. Так, на сегодня практически отсутствуют данные, на основании которых можно было бы оценить риск, пользу и исходы, связанные с теми или иными диагностическими и терапевтическими процедурами. В результате врач не способен определить, с каким уровнем риска будет ассоциироваться та или иная манипуляция. Таким образом, принятие решений часто является, по сути, неидеальным.

Во-вторых, даже в случаях, когда точная оценка риска известна, определение границы, обозначающей приемлемый риск, является в значительной степени субъективным. Приемлемость риска, в свою очередь, определяется набором ценностей, который в педиатрии включает ценности не только врача, но также родителей и иногда ребенка. В целом считается, что родители не приемлют высокий уровень предотвратимого риска и вреда для своего ребенка, однако что следует считать высоким уровнем риска? Риск 1 на 100 или 1 на 100 000 получить излечимое заболевание без хронических последствий? Заболевание с установленными отдаленными последствиями? Заболевание, угрожающее жизни? Другими словами, на сегодня отсутствует консенсус относительно границ приемлемого риска в конкретных клинических ситуациях.

В-третьих, определение приемлемости риска у детей дополнительно осложняется необходимостью принятия во внимание известного парадокса риска, существующего в педиатрии. В целом, по сравнению со старшими пациентами для детей характерен низкий риск жизнеугрожающих осложнений, но при этом высокий риск возможных негативных последствий неправильно выбранной тактики ведения, по крайней мере, последствий, выраженных в QALY — годах жизни, стандартизованных по ее качеству.

## Клинические руководства

После того как совместное принятие решений стало стандартной медицинской практикой, определение риска, основанное на наборе ценностей, сместилось от авторитета врача к предпочтениям пациента и/или его родителей. Степень ответственности за решение, принимаемое врачом и пациентом, лежит в континууме совместного принятия решений и является индивидуальной в каждом конкретном случае. Следовательно, определение того, какой риск считать приемлемым, в педиатрической практике в идеале должно осуществляться по индивидуализированному алгоритму принятия решений, учитывающему ценности и предпочтения родителей.

К сожалению, в последнее время использование этого подхода на практике все больше осложняется вследствие кодификации риска путем создания и распространения все новых и новых клинических руководств.

Клинические руководства могут оказывать существенное влияние на врачей, так как они базируются на лучших доступных доказательных данных и, как правило, публикуются авторитетными в своей области организациями, например профессиональными медицинскими обществами. С одной стороны, такие руководства призваны стандартизировать медицинскую помощь и улучшить ее качество в целом, с другой — они также облегчают оценку риска в специфических клинических ситуациях, предлагая врачу рекомендации с некими фиксированными установками. Однако использование этих фиксированных установок, очевидно, может приводить к ряду проблем. Во-первых, руководства могут избавить врача от необходимости принимать собственные решения относительно уровня риска в конкретной клинической ситуации, что, по мнению некоторых авторов, может повлечь за собой халатность и лишить мотивации к критическому мышлению. Во-вторых, эти установки могут быть ошибочными. Большинство клинических руководств создается экспертами по определенным заболеваниям, которые, естественно, склонны фокусироваться преимущественно на риске развития и тяжести той патологии, которой посвящено руководство. В результате риск, связанный с избыточной диагностической нагрузкой и лечением, может ошибочно расцениваться как низкий. В-третьих, руководства должны опираться на ту же неточную и неполную доказательную базу, которая доступна клиницистам, из-за чего им свойственна аналогичная неточность в расчетах. Неопределенность, которую вносит эта проблема в клинические рекомендации, не всегда можно выразить количественно, к тому же зачастую она является двусмысленной. Хорошим примером признания неопределенности в случаях, когда она существует, является категория (I) (от англ. insufficient — «недостаточный»), которую Рабочая группа по профилактическим службам США (USPSTF) присваивает рекомендациям, основанным на мнении экспертов или слабых доказательствах. Очевидно, что следование рекомендациям, базирующейся на одном только «экспертном мнении», может иметь для пациента значимые негативные последствия. Более того, неоднозначность рекомендаций, основанных на слабых доказательствах, может сформировать у медицинской общественности ошибочное мнение об отсутствии рациональной альтернативы клиническим

руководствам. Эту проблему хорошо иллюстрирует недавняя дискуссия относительно ведения новорожденных, матерям которых был установлен диагноз хориамионита, при этом Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) в своих рекомендациях прямо не указали, что они содержат неопределенность.

## Всесторонняя оценка риска

Помимо отсутствия высококачественной доказательной базы, еще одной проблемой при создании клинических руководств является тот факт, что экспертные комитеты во многих случаях упускают из виду определенные риски. Совершенно ясно, что комитеты должны учитывать не только риск заболевания, связанный с отсутствием вмешательства, но и риск, обусловленный самим вмешательством. Как правило, не принимаются во внимание риски, которые непосредственно не связаны с конкретным вмешательством, например риск негативных последствий, обусловленных психосоциальным стрессом как реакцией на диагностику и лечение, и даже «непредвиденные» риски, связанные с ожиданием самой возможности лечения, случайной катастрофической врачебной ошибкой или тяжелыми осложнениями. Суровым напоминанием о существовании подобных рисков является недавняя вспышка грибкового менингита, вызванного контаминированными стероидными препаратами. Таким образом, только всесторонний анализ всех потенциальных рисков вмешательства позволяет адекватно и количественно, хотя все же приблизительно, оценить прогнозируемый вред и сопоставить его с ожидаемой пользой.

В качестве примера можно привести рекомендацию, в соответствии с которой все новорожденные перед выпиской должны проходить скрининг на желтуху путем определения уровня билирубина с целью профилактики билирубиновой энцефалопатии. Перед тем как сделать субъективное заключение относительно того, какой риск несет в себе всеобщий скрининг на желтуху — низкий или высокий, необходимо понять сущность ассоциированных рисков. Наиболее значимым риском является возможное развитие билирубиновой энцефалопатии. У здоровых доношенных новорожденных без изоиммунизации он составляет менее 5 на 1 млн. Однако непрямыми последствиями скрининга (риски, ассоциированные с пребыванием новорожденных в стационаре, в том числе врачебные ошибки; психосоциальные эффекты диагностических и терапевтических процедур, в частности разобщение матери и ребенка) также являются значимыми, поскольку всеобщий скрининг ассоциируется с проведением дополнительных

диагностических вмешательств и более частым назначением лечения по поводу гипербилирубинемии. Несмотря на то что вышеуказанные непрямые риски практически не изучались, их ни в коем случае нельзя игнорировать, так как их включение во всестороннюю оценку риска может склонить чашу весов в сторону отказа от всеобщего скрининга как вмешательства, в отношении которого потенциальный вред перевешивает ожидаемую пользу.

Точнее определить баланс пользы и риска позволяет вычисление таких показателей, как NNT и NNH — количества пациентов, которых нужно подвергнуть тому или иному вмешательству, чтобы, соответственно, предотвратить либо получить один случай определенного неблагоприятного события. Например, если бы существовало руководство по обрезанию крайней плоти у новорожденных мальчиков, в нем уместно было бы указать, что показатель NNT для предотвращения одного случая ВИЧ в США или Канаде с помощью обрезания составляет >5000. Эту цифру необходимо рассматривать в контексте других преимуществ обрезания, таких как NNT=100 для профилактики одного случая инфекции мочевого тракта, а также рисков неблагоприятных медицинских эффектов вмешательства и потенциального психосоциального стресса для новорожденного и его родителей.

В идеальной системе здравоохранения — безопасной, эффективной, своевременной и ориентированной на пациента — всесторонняя оценка риска при разработке клинических руководств обязательно сопровождалась бы анализом эффективности затрат. Этот анализ подразумевает количественное определение того, насколько эффективным является клиническое вмешательство в плане таких исходов, как продолжительность и качество жизни, а также определение ресурсов, необходимых для реализации данных исходов. Подобные расчеты являются сложными, требуют значительных затрат времени и привлечения к разработке руководств дополнительных участников, в частности органов здравоохранения, однако совершенно необходимы для адекватного принятия решений. Большое внимание анализу эффективности затрат уделяется в европейских руководствах, в том числе разрабатываемых Национальным институтом здоровья и клинического мастерства (NICE, Великобритания). В то же время в последнем руководстве по всеобщему скринингу и лекарственной терапии дислипидемии у детей Национального института сердца, легких и крови (США) анализ эффективности затрат представлен недостаточно, что, по мнению некоторых авторов, существенно ограничивает ценность содержащихся в нем рекомендаций.

## Точка пересечения доказательств и реальной пользы

Чтобы разработать рекомендации по оценке риска, при создании клинического руководства необходимо опираться на доказательные данные, поддающиеся количественному измерению, однако этих

данных недостаточно для определения границ приемлемого риска. Ответ на вопрос о том, оправдывают ли проведение всеобщего обрезания показатели NNT 5000 и 100 для профилактики одного случая ВИЧ и одного случая инфекции мочевого тракта соответственно, зависит от ценностей, предпочтений, опасений и ожиданий того, кому этот вопрос адресован. Кроме того, существенным моментом является граница рациональных затрат. Например, граница в 20 тыс. фунтов стерлингов на один дополнительный год жизни, стандартизованный по ее качеству (QALY), установленная NICE для определения того, является ли новый метод лечения эффективным использованием ресурсов здравоохранения Великобритании, становится весьма дискутабельной, если начать учитывать индивидуальную ситуацию конкретного пациента. Таким образом, оценка рисков и затрат является необходимой, однако ее не достаточно, так как между людьми всегда будут существовать моральные расхождения касательно относительной значимости рисков, затрат и исходов.

Учитывая вышесказанное, экспертные комитеты, занимающиеся разработкой клинических руководств, должны осознавать значимость родительских и социальных ценностей и принимать всевозможные меры для того, чтобы эти ценности не были обособленными. Один из способов предотвращения такой ситуации состоит в прозрачном и четком указании того, что оценка риска и, соответственно, сами рекомендации являются в значительной степени субъективными. В ином случае, если эта субъективность останется нераспознанной, публикация руководства может иметь глубокие негативные последствия. Например, родители, отказавшиеся следовать рекомендации врача, который строго придерживается клинического руководства, могут запугивать или ограничивать в правах, так как их отказ будет расценен как неприятие стандартной медицинской помощи. Дополнительным фактором, способствующим такому подходу, является страх врача перед судебным разбирательством. Тем не менее, учитывая неотъемлемую субъективность определения допустимых границ риска в клинических руководствах, более вероятно то, что отказ родителей просто отражает иную, но при этом рациональную точку зрения о том, какой риск считать приемлемым. Если в руководствах четко не указывается, какие ценности были приоритетными при составлении рекомендаций, а врач неуклонно придерживается последних как постулата, то очевидно, что родители будут попросту обманутыми.

#### Пути решения проблемы

Стандарты для комитетов по клиническим руководствам, разработанные Институтом медицины, и система GRADE позволяют оптимизировать создание рекомендаций путем проведения прозрачного анализа пользы и рисков, качества имеющихся доказательств, ценностей в конкретной популяции, а также экономического анализа. Некоторые комитеты, в частности NICE и Наблюдательный комитет по иммунизационным практикам, при разработке клинических руководств уже начали следовать этим стандартам. Последние руководства Американской академии педиатрии также включают более прозрачный анализ риска и ценностей. Например, в руководстве по диагностике и ведению первичных инфекций мочевого тракта у фебрильных младенцев и детей в возрасте от 2 до 24 мес приводится метод расчета отношения пользы и риска, указывается на субъективность оценки и подчеркивается значимость предпочтений пациента и его родителей.

Несмотря на то что эти стандарты являются большим шагом вперед, необходима дальнейшая переориентация процесса разработки клинических руководств с тем, чтобы в них в еще большей степени учитывались ценности пациентов относительно того, какой риск считать приемлемым. Цель переориентации на уровне органов здравоохранения — достичь совместного, с учетом пожеланий пациента, принятия решений на индивидуальном уровне. Это не означает, что родители могут рассчитать риск лучше, чем комитеты по клиническим руководствам, или что концепция совместного принятия решений при разработке рекомендаций является панацеей. Однако совершенно очевидно, что мнение родителей обязательно следует учитывать для определения того, какой уровень риска они считают приемлемым для своего ребенка.

Для достижения данной переориентации процесс разработки клинических руководств должен включать более широкое общественное обсуждение, другими словами — учитывать реальные, а не предполагаемые ценности населения. Для любых клинических сценариев, особенно при наличии слабых или неоднозначных доказательств, на основании которых создаются рекомендации, необходимо получить мнение родителей относительно того, какой уровень риска они, действуя в интересах своего ребенка, считают для него приемлемым. И лишь затем, при достижении консенсуса большинством, можно приступать к разработке клинических рекомендаций, соответствующих согласованному уровню риска. Центры по профилактике и контролю заболеваний недавно выбрали этот подход, чтобы определить, каким образом Наблюдательный комитет по иммунизационным практикам должен внедрить новые вакцины в рекомендованную схему вакцинации детей. В случаях, когда получение общественного консенсуса затруднено по логистическим или финансовым соображениям, педиатрические комитеты по клиническим руководствам могут в лучшей степени учитывать социальные ценности путем привлечения к процессу разработки немедицинских заинтересованных сторон (например, группы случайно набранных пациентов), которые внесут свои предложения в рекомендации для врачей в качестве заключительного этапа перед их публикацией. Кроме того, комитетам по клиническим руководствам следует быть более прозрачными в отношении уровня достигнутого консенсуса среди его членов и/или отмечать особое мнение несогласных.

#### Заключение

Процесс разработки современных излишне агрессивных клинических руководств в последнее время подвергается обоснованной критике. В настоящей статье предложены некоторые пути оптимизации этого процесса, и ключевым моментом является увеличение доказательной базы, на основании которой создаются руководства, наравне с более открытым признанием неидеальности и неопределенности рекомендаций, основанных на имеющихся сегодня доказательствах. Этот шаг абсолютно необходим для включения социальных и родительских ценностей в процесс разработки руководств, и сделать меньшее будет нечестным и несправедливым по отношению к детям и их родителям.

Список литературы находится в редакции.

Opel D.J., Taylor J.A., Phillipi C.A., Diekema D.S. The Intersection of Evidence and Values in Clinical Guidelines: Who Decides What Constitutes Acceptable Risk in the Care of Children? *Hospital Pediatrics* 2013; 3: 87-91.

Перевел с англ. **Алексей Терещенко**

## Новости

### Потенциально опасные для здоровья видеоролики в сети Интернет приводят к резкому увеличению частоты госпитализаций в токсикологические отделения

В США Американская академия педиатров обеспокоена резким увеличением количества случаев госпитализаций среди детей и подростков, связанных с употреблением корицы. В сети Интернет были размещены видеоролики, в которых предлагается не запивая в течение 60 секунд проглотить столовую ложку молотой корицы. Однако выполнение данного задания не только маловероятно, но и может стать опасным для здоровья. Статистика просмотров этого видео приходится на аудиторию, возраст которой составляет 13-24 года.

Попытки проглотить большое количество сухой корицы несет в себе риск аспирации. По меньшей мере 30 пациентам, пытавшимся повторить эксперимент, потребовалась медицинская помощь. При вдыхании корицы может вызвать воспалительные изменения в легких и дыхательных путях с повреждением эпителия и рубцовыми изменениями. У большинства пациентов были лишь незначительные последствия, которые разрешились после орошения и промывания пораженного участка. В 13 случаях отмечалась «потенциально токсичная» экспозиция. Общие симптомы включали кашель, жжение во рту, носу и горле. Более серьезные проявления отмечались в виде сильного кашля, рвоты, кровотечения из носа и чувства стеснения в груди.

С учетом привлекательности социальных медиа для детей, давления со стороны сверстников, модных тенденций педиатрам и родителям следует обращать внимание подростков на потенциальные риски для здоровья при принятии ими решения повторить что-либо увиденное. Консультирование может изменить рискованное поведение. Родителям следует помнить, что их совет имеет значение в противодействии давлению со стороны сверстников. Беседы в школах и детских коллективах также могут помочь в профилактике совершения опасных для жизни и здоровья поступков со стороны детей. Эти меры также могут помочь детям научиться взвешивать риски и выгоды в дальнейшем.

*Pediatrics* 2013; 131 (5)

<http://pediatrics.aappublications.org>

### Оптимальные сроки обнаружения бактериальной инфекции у новорожденных детей

В ретроспективном исследовании были изучены наиболее оптимальные сроки обнаружения тяжелой бактериальной инфекции в пробах крови, мочи и спинномозговой жидкости у новорожденных в возрасте от 0 до 90 дней. Для анализа были отобраны 283 медицинские карты, в которых имелись положительные результаты 307 проб. Из 101 позитивной 97% проб крови были взяты в первые 36 ч от момента поступления, из них 38% — в первые 13,3 ч. В посевах крови, полученной позднее 36 ч, шансы контаминации другой микрофлорой были в 7,8 раза выше по сравнению с взятой до этого срока. Сходные результаты отмечались и при определении оптимальных сроков проведения культуральных анализов мочи и спинномозговой жидкости. Из 192 положительных результатов посева мочи в 58% случаев были обнаружены истинные патогены в пробах, полученных до 21 ч от момента поступления, и в 95% — до 36 ч. Из 14 положительных анализов спинномозговой жидкости 50% были взяты в первые 28,9 ч и 86% — в первые 36 ч. Данные по новорожденным

в возрасте до 28 дней не отличались от показателей, полученных для всей когорты пациентов.

*Hospital Pediatrics* 2013; 3 (2)  
<http://www.hospitalpediatrics.org>

### Результаты 14-летнего наблюдения детей, привитых вакциной против ветряной оспы

Заболеемость и эффективность вакцинации от ветряной оспы были оценены в крупном проспективном исследовании в США. Вакцина против ветряной оспы была лицензирована для клинического исследования в 1995 г. Первая вакцинация проведена у 7585 детей в возрасте 12 мес и старше. Вторая доза вводилась 2826 пациентам начиная с 2006 г. До 2009 г. дети находились под наблюдением, в котором фиксировались случаи заболевания ветряной оспой и/или опоясывающим герпесом.

Анализ полученных данных исследования продемонстрировал, что средняя заболеваемость ветряной оспой у вакцинированных пациентов составляла 15,9 на 1000 человеко-дней, что в 9-10 раз ниже, чем у невакцинированных. Эффективность вакцинации была 90%, без каких-либо признаков ослабления действия вакцины со временем. Все зафиксированные случаи ветряной оспы у привитых детей были выявлены в начальном периоде наблюдения после вакцинации и были нетяжелыми. Ни один ребенок после второй вакцинации ветряной оспой не заболел. Случаи опоясывающего герпеса были достаточно редкими (значительно реже, чем у невакцинированных) и имели легкое течение.

*Pediatrics* 2013; 131 (5)

<http://pediatrics.aappublications.org>

### Ранние предикторы кардиоваскулярных осложнений

Известно, что уровни липидов крови связаны с ранним развитием атеросклероза. Стратификация риска может быть улучшена с помощью определения соотношения триглицеридов к липопротеину высокой плотности (ТГ/ХС ЛПВП). В исследовании с участием 893 человек в возрасте от 10 до 26 лет (в среднем 18,9 года) определяли, является ли данный показатель независимым предиктором ригидности сосудов в молодом возрасте.

Всем участникам были проведены: лабораторное и антропометрическое обследование, измерение артериального давления, определение артериальной жесткости (эластичность сосудов верхних конечностей, индекс аугментации, сонно-бедренная скорость пульсовой волны). По соотношению ТГ/ХС ЛПВП испытуемые были разделены на тертили: низкий (n=227); средний (n=288); высокий (n=379). Прогрессивное повышение сердечно-сосудистого риска и показателей жесткости сосудов было связано с увеличением соотношения ТГ/ХС ЛПВП.

В группе с высоким ТГ/ХС ЛПВП ригидность сосудов была значительно выше (p<0,03). Соотношение ТГ/ХС ЛПВП было независимым определяющим фактором, связанным с изменениями показателя плечевой растяжимости сосудов и нарушением скорости пульсовой волны у пациентов с ожирением. Таким образом, соотношение ТГ/ХС ЛПВП является независимым показателем артериальной жесткости у подростков и молодых людей. Полученные данные позволяют предположить, что использование ТГ/ХС ЛПВП может быть полезным для выявления лиц молодого возраста, которым должно проводиться агрессивное вмешательство с целью кардиоваскулярной профилактики.

*Pediatrics* 2013; 131 (4)

<http://pediatrics.aappublications.org>

Подготовил **Владимир Савченко**