



Современная медицинская наука характеризуется активным внедрением принципов доказательной медицины. Однако применение этих принципов в хирургии затруднено, что частично объясняется объективными причинами: невозможностью проведения в ряде случаев рандомизированных исследований, сложностями в использовании метода слепого контроля, значительным влиянием индивидуального опыта хирурга на результаты лечения. Такой широко распространенный в научных публикациях тип исследований, как описание серии случаев, может быть проведен без тщательного предварительного планирования, на базе ретроспективного изучения архивных данных. На основании таких исследований часто делаются заключения об эффективности того или иного метода лечения. Между тем описание серии случаев выполняют строго определенную роль, занимая предпоследнюю строчку в иерархии типов исследований, и не могут быть использованы для подобных целей.

С целью улучшения качества научных публикаций мы предлагаем вниманию наших читателей статью, где определено то место, которое должны занимать описание серии случаев в ряду научных публикаций, и рассмотрены основные требования, которые должны быть учтены при написании подобного вида работ. Данная публикация является переводом с английского языка работы, опубликованной в журнале *Spine*. 2003 Aug 1;28(15):1631-4. Правообладатель не несет ответственности за ошибки, допущенные при переводе. Для правообладателя данная публикация не является коммерческой рекламой какой-либо продукции, услуг или оборудования.

РЕКОМЕНДАЦИИ К ОПИСАНИЮ СЕРИИ СЛУЧАЕВ

Т.С. Карей¹, С.Д. Боден²

¹The Cecil G. Sheps Center for Health Services Research, The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill

²Orthopaedics, Emory Clinic, Emory University School of Medicine, Atlanta, USA

Цель. Предоставить руководство для исследователей и авторов, посвященное правильному проведению исследований и сообщений о серии случаев.

Обоснование. Доказательная практика оказала значительное влияние на развитие клинической науки. Многие типы исследований были подвергнуты критической оценке, что привело к улучшению качества научной литературы. Распространенным типом исследования при изучении опорно-двигательного аппарата является серия случаев: описание изменений состояния пациентов за определенный период времени. Серия случаев может дать ценную информацию, такую, как характеристика заболевания, анализ тенденции исходов и этиологии. Серии случаев не могут быть использованы для выводов об эффективности лечения.

Методы. Проведен анализ существующих работ, определяющих характеристики таких типов высококачественных исследований, как когортные исследования. Результаты этого анализа использованы для выработки рекомендаций по описанию серии случаев.

Результаты. Основные критерии качественного описания серии случаев следующие: четкость формулировки задач исследования, тщательность описания исследуемой популяции и описания проведенного вмешательства, достоверность критериев оценки исходов, адекватность использованного статистического анализа; полнота описания результатов, подтверждение представленными данными разделов «дискуссия» и «выводы», выражение благодарности за финансовую поддержку.

A CRITICAL GUIDE TO CASE SERIES REPORTS

Timothy S. Carey, Scott D. Boden

Objective. Provide guidance to investigators and authors regarding appropriate conduct and reporting of case-series studies.

Summary of Background Data. Evidence-based practice has provided a substantial contribution to advancing clinical science. Many study designs have been critically examined, and the quality of the research literature has improved. A common study design in musculoskeletal medicine is the case series: a description of the course of patients over time. Case series can provide valuable information as to: case definition, trend analyses regarding outcomes, and clues as to causation. Case series cannot be used to draw inferences regarding treatment effect.

Methods. Examination of previous work on identification of characteristics of high quality study designs such as cohort studies; extending this work to case series.

Results. We identified draft characteristics that good case series studies should address: clearly defined study question; well-described study population; well-described intervention; use of validated outcome measures; appropriate statistical analyses; well-described results; discussion/conclusions supported by the data presented; funding sources acknowledged.

Conclusions. We propose these measures to authors and

Выводы. Предложенные авторам и редакциям журналов критерии для описания исследований серии случаев — один из механизмов повышения их качества.

Ключевые слова: исследование серии случаев, доказательная медицина, клиническая эпидемиология, метод исследования.

journal editors as one mechanism to improve the quality of the case series study.

Key words: case series study, evidence-based medicine, clinical epidemiology, study design.

Spine 2003 Aug 1; 28(15):1631–4.

Доказательная практика обеспечила существенный вклад в развитие клинической науки. Придание большого значения правильно проведенным рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и критическая оценка медицинской литературы оказали существенную помощь медикам, в том числе хирургам-ортопедам и другим специалистам в области скелетно-мышечной системы. Во многих работах, посвященных доказательной практике, подчеркивается важность рандомизированных плацебо-контролируемых исследований для совершенствования клинических знаний. Несмотря на то что при изучении множества клинических вопросов РКИ является оптимальным методом, который все еще недостаточно широко используется для определения эффективности и результативности вмешательств на опорно-двигательном аппарате, не все клинические вопросы могут быть изучены с его помощью. Применение РКИ особенно затруднено при исследовании хирургических вмешательств. Но если даже в хирургии РКИ могут быть выполнены с соблюдением жестких стандартов, то и другие, более описательные, исследования должны выполняться с такой же тщательностью.

Серии случаев входят в группу описательных исследований, которые по своему характеру не служат для проверки гипотезы эффективности лечения. Другими словами, этот тип исследования не подходит для того, чтобы определять, эффективно лечение или нет. В эту группу описательных исследований входят описания отдельных случаев (историй болезни одного пациента), серии случаев, поперечные исследования, наблюдения, корреляционные (экологические) исследования. Описательные исследования могут применяться во многих сферах, в том числе для уточнения описания заболеваний, анализа тенденций исходов лечения, планирования здравоохранения, включая финансовый анализ, регистрации данных об исходах и осложнениях, используемых при оценочном анализе, для выявления причин возникновения заболевания.

Если описательное исследование дает ключ к выявлению причинно-следственной связи, его относят к гипотезопорождающим исследованиям. В таком случае необходимо проведение контролируемого исследования для проверки гипотезы, появившейся в результате описательного исследования. Такие описательные исследования являются основой для проведения аналитических исследований.

Несмотря на то что описания серий случаев неоднократно дискредитированы как механизмы определения эффективности того или иного вида лечения, некоторые

терапевтические и хирургические методы были приняты в качестве стандартов лишь на основе изучения серии случаев: применение антибиотиков при менингите и пневмококковой пневмонии, хирургическое лечение аппендицита. Однако такое заключение может быть сделано только при очень высокой эффективности лечения; к сожалению, такое в медицине встречается редко.

Мы определяем серию случаев как группу пациентов со сходными диагнозами или группу получивших одинаковое лечение и наблюдаемых в течение определенного времени.

Серия случаев может использоваться в нескольких ситуациях:

- первичное сообщение о новом диагнозе или описание нового метода лечения;
- единичные отчеты врачей или клиник об исходах;
- создание многоцентровых регистров наблюдений.

Размер серии случаев может варьировать от 2–3 случаев до сотен и даже тысяч. Между исследованием серии случаев и когортным исследованием имеется существенное различие. Исследование когорты характеризуется подбором пациентов с похожими характеристиками, на одной стадии течения болезни, у которых наблюдаются заранее определенные показатели исходов: боль, функциональный статус, трудоспособность, удовлетворенность лечением и т. д.

Основной особенностью исследования серии случаев и его основным недостатком является отсутствие группы сравнения. Если после какой-либо процедуры или лечения состояние пациентов улучшается (или они возвращаются к работе), то трудно сказать, является это результатом эффективности процедуры или следствием естественного течения наблюдавшегося заболевания. Конечно, если процедура совсем не приносит улучшения или оно минимально, то серия случаев может быть полезна тем, что отпадает необходимость в РКИ или в других более сложных видах исследований, и тем, что исследованная процедура не будет широко распространена.

Серия случаев может быть также полезна для описания естественной динамики состояния или выздоровления пациента и частоты осложнений после лечения или процедуры. Изучение последовательных случаев может быть полезным в качестве контроля для сравнения осложнений (или продолжительности госпитализации, величины затрат и т. д.) в других клиниках с опубликованными результатами. Конечно, использование серии случаев в качестве контроля может быть осложнено предоставлением авторами для публикации только серии случаев

с наилучшими результатами. Впрочем, такая необъективность является общей проблемой для всех видов клинических исследований.

Характеристика качественного описания серии случаев

Центры доказательной практики, спонсируемые Агентством исследования и качества медицинского обслуживания (AHRQ), опубликовали сводный отчет о качественных характеристиках различных типов исследований [2]. В этом всеобъемлющем обзоре изучались как описательные, так и рандомизированные испытания, однако анализ исследований серии случаев проведен не был. Авторы выделили для изучения девять типов исследований, относительно методологии которых достигнуто согласие экспертов. Для большинства этих областей не существует эмпирических доказательств того, что включение критерия качества в проект исследования приводит к большей достоверности результатов, поскольку эти критерии качества обычно формулируются на основе мнения эксперта. Эмпирические доказательства проявляются в двух областях: сравнимость субъектов между экспериментальной и контрольной группами до вмешательства и отсутствие потенциального конфликта интересов. Поскольку при описании серии случаев контрольная группа отсутствует по определению, сравнимость субъектов до вмешательства проблематична. Тем не менее мы адаптировали для описаний серий случаев характеристики качественных наблюдательных исследований, определенных West et al. Ниже предлагаются примерные характеристики правильного описания серии случаев:

- ясно определенная проблема;
- четкое описание исследуемой группы;
- четкое описание вмешательства;
- использование достоверных показателей исходов;
- надлежащий статистический анализ;
- четкое описание результатов;
- дискуссия и заключение, подтвержденные данными;
- подтверждение источника финансирования.

Ниже будет рассмотрена каждая из этих характеристик. Мы предлагаем, чтобы авторы, рецензенты и редакторы учитывали приведенные показатели качества при написании и оценке работ по сериям случаев.

Ясно определенная проблема

Без сомнения, любое исследование должно иметь четко сформулированную проблему. Простой сбор данных редко дает интересные результаты. В исследовании серии случаев проблема должна соответствовать данному виду исследования. Это означает, что проблема исследования не должна быть представлена как определение того, является ли способ лечения А лучше способа лечения В, или даже, является ли способ лечения А эффективным при определенном заболевании. Как указывалось выше,

были такие случаи, когда исследования серии случаев помогли определить эффективность методов лечения. Однако такие примеры единичны, очень редки и обычно связаны с болезнями, вызывающими исключительно высокую смертность, что редко бывает при заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Наилучшим образом проблема формулируется в том случае, если она конкретизирована. Это относится ко всем видам исследований, особенно к описательным. Каково естественное течение заболевания, которое изучает автор; какая используется медицинская помощь; каково возвращение к профессиональной деятельности; функциональный статус? Любая научная работа выполняется наилучшим образом в том случае, если направлена на решение четко сфокусированной проблемы.

Четкое описание исследуемой группы

Описание серии случаев следует начинать с характеристики случая. Например, если исследователь изучает серию пациентов со стенозом позвоночного канала, следует уточнить, какое определение понятия «стеноз позвоночного канала» используется. Следует придерживаться специфических клинических и (или) рентгенологических критериев, чтобы читатели могли сравнить своих пациентов с пациентами описываемой серии случаев. Следует отметить, что многие медицинские и хирургические проблемы не имеют стандартных определений. Если определение не стандартизировано, то его точная формулировка позволит читателю сравнить случаи, описываемые в статье, со случаями из его собственной практики. Являются ли используемые критерии клиническими, рентгенографическими, использовались ли они ранее, имеются ли ссылки на литературу? Как и в других видах исследований, определение случая должно содержать точные критерии включения и исключения. Стандартная описательная информация должна содержать сведения о возрасте, поле, социально-экономическом статусе (доход, наличие медицинского страхования и т. д.), о том, получает ли пациент компенсацию в связи с нетрудоспособностью. Важным пунктом описательной информации является стадия заболевания и его продолжительность. В описаниях серий случаев из практики специализированных медицинских центров обычно включены пациенты с более тяжелыми и сложными заболеваниями, а также большим числом сопутствующих патологий. Описательная информация позволяет врачам общей практики определять, соответствуют ли описываемые пациенты тем, которых они наблюдают у себя. Должно быть указано число описываемых пациентов и время, потребовавшееся для достижения данного размера выборки. Обычно описание серии случаев включает всех пациентов, которых смог найти исследователь, но если какие-то пациенты были исключены, читатель должен знать, сколько было исключено и по какой причине. В противном случае у исследователя имеется возможность выбрать пациентов с наилучшим прогнозом

или наиболее успешным исходом. Наблюдение за пациентами должно быть последовательным, с записями о том, почему пациенты были потеряны для наблюдения, отказались от участия в исследовании и т. д. Пациенты могут выбыть из исследования в связи со смертью, неудовлетворенностью лечением или улучшением самочувствия и отсутствием необходимости повторной встречи с врачом. Важным различием между описанием серии случаев и когортным исследованием является то, что часто серия случаев заранее не определяется как исследуемая группа. Информация о причинах потерь пациентов для наблюдения так же важна для описания серии случаев, как и для когортных или рандомизированных исследований.

Четкое описание вмешательства

При проведении медикаментозного или хирургического лечения должно быть приведено точное описание метода лечения. Это описание должно быть достаточно точным, чтобы исследование могло быть повторено в другом лечебном учреждении. Если метод не описывается подробно, то следует привести ссылки на другие статьи. В сообщениях о серии случаев часто опускается описание сопутствующих вмешательств. Прооперированные пациенты описываются как прошедшие стандартный курс послеоперационной реабилитации. Такой курс может существенно отличаться в разных регионах одной страны (не говоря уже о различиях между США и Европой). Поэтому дополнительные вмешательства, такие, как физиотерапия, лекарственная терапия, методы восстановления трудоспособности и т. д., должны быть описаны достаточно подробно. Такие вмешательства могут оказывать значительное влияние на улучшение исхода заболевания пациента, существенно усиливая воздействие хирургической процедуры. Примером может служить поясничный спондилодез по поводу дегенеративного заболевания диска с назначением сопутствующего вмешательства в виде ношения корсета и физиотерапии. Любое из этих сопутствующих вмешательств может само по себе влиять на улучшение исхода лечения пациента.

Использование достоверных показателей исхода

Как определяется улучшение состояния пациентов в серии случаев? При лечении опорно-двигательного аппарата имеется возможность использовать множество показателей для оценки исходов, однако количество доступных показателей значительно превышает количество достоверных показателей. Использование показателя в предыдущих исследованиях не является доказательством его достоверности и неравноценно его сравнению с общепринятыми показателями «золотого стандарта». В статье должна быть приведена ссылка на предыдущее подтверждение его достоверности. К счастью, для оценки лечения пациентов с проблемами позвоночника существует много достовер-

ных инструментов, таких, как шкала Освестри или шкала нетрудоспособности Роланда-Морриса. Индивидуальная оценка результата лечения пациента в идеале должна проводиться слепым методом. То есть эксперт не должен знать, получал лечение пациент или нет. Это требование может быть невыполнимо при некоторых хирургических вмешательствах. Однако разумной альтернативой может быть привлечение научного ассистента, непосредственно не работающего в клинике. Продолжительность наблюдения и интервалы между клиническими обследованиями должны быть стандартизированными и достаточными с клинической точки зрения. Например, у пациентов может наблюдаться функциональное ухудшение сразу после операции и улучшение в последующем. После курса инъекций пациенты могут чувствовать себя лучше, но период улучшения может быть относительно небольшим. При описании следует привести обоснование сроков послеоперационного наблюдения.

Надлежащий статистический анализ

Описания серии случаев отличаются от большинства видов исследований тем, что при их проведении не нужны, а в большинстве случаев и неприемлемы статистические анализы с определением значения P или доверительных интервалов. Однако некоторые виды статистического анализа могут оказаться полезными. Например, очень важным может быть отсутствие улучшения с течением времени (или улучшение, за которым следует ухудшение до начального уровня). Статистический анализ и расчет мощности критериев могут быть полезными при изучении отсутствия улучшения. В серии случаев иногда используется исторический контроль, то есть сравнение исходов лечения пациентов в данной серии с исходами в предыдущих сериях случаев. Однако такой контроль часто может вводить в заблуждение, поскольку в настоящее время широко используются такие сопутствующие воздействия, как ранняя мобилизация, активная физиотерапия и т. д., в результате чего функциональное состояние после хирургического лечения имеет тенденцию улучшаться гораздо быстрее, чем это происходило 10–20 лет назад.

Еще одним типом контроля является анализ, в котором в качестве контрольной группы выступают те же пациенты до начала лечения. Если в этом случае используется статистический анализ, то следует учитывать парный характер данных (предварительные данные о пациенте сравниваются с последующими данными о нем же). Хотя такой анализ иногда полезен, исследователи и читатели должны осознавать, что существует мощный неспецифический эффект процедур [3]. Пациенты, которые в течение длительного времени наблюдаются без улучшений, часто находятся в поиске новых методов лечения и могут отмечать значительно больший эффект от новой оригинальной процедуры. Кроме того, многие хронические заболевания имеют тенденцию к обострениям и ремиссиям. Хирургические

вмешательства обычно предлагаются при ярко выраженных симптомах, и в серии случаев трудно отличить спонтанное улучшение от специфического улучшения вследствие лечения. Наконец, авторы иногда оценивают множество клинических и биологических показателей, а фокусируют внимание на одном или двух, демонстрирующих улучшение. При любом статистическом исследовании, осознавая, что в целом статистические исследования неуместны при описании серии случаев, следует обращать внимание на факт проведения множественных сравнений.

Четкое описание результатов

Как отмечалось выше, в сообщении о серии случаев должны использоваться только достоверные показатели исходов. Кроме того, должно быть приведено адекватное описание послеоперационного наблюдения. Оно включает в себя: число пациентов, потерянных для наблюдения, число пациентов, обратившихся к другому врачу или выбравших другой тип лечения, и число пациентов, умерших по другим причинам. Эти исходы должны быть соответственно оценены. Например, в серии случаев, включающих пациентов, получивших лечение по поводу стеноза позвоночного канала, должно быть указано число пациентов с практически диагностированным стенозом, доля прооперированных пациентов, число пациентов, потерянных для наблюдения, и причины этих потерь (смерть, отъезд с места жительства, переход к другому врачу, невозможность контакта и т. д.).

Дискуссия (выводы), подтвержденные данными

Этот раздел одинаков для всех исследований. Выводы должны быть подтверждены данными статьи. Если для подтверждения выводов используется другая информация, об этом должно быть четко сказано со ссылкой на источник. Четко должны быть указаны и ограничения (а ограничения всегда есть). Часто самым полезным в дискуссии бывает описание последующих исследовательских или клинических шагов в этой области. Если исследователь считает, что процедура или лечение готово для рандомизированного испытания, он должен заявить об этом и по возможности описать характер этого испытания. Простое утверждение, что необходимы дальнейшие исследования, мало добавляет к содержанию статьи. Чем конкретнее рекомендации, касающиеся следующих этапов исследования, тем лучше.

Финансирование (спонсорская помощь)

Эмпирический опыт показывает, что исследования с демонстрацией положительного исхода более вероятны при определенных видах их финансирования. Исследования, финансируемые за счет частного лица или фирмы, с большей вероятностью продемонстрируют положи-

тельный результат, чем исследования, финансируемые из некоммерческих или государственных фондов [4]. Причин для этого явления много. Среди них многочисленность публикаций и особенно «перекос» публикуемых данных. Такой «перекос» ни в коей мере не заключается в подтасовке научных данных, а связан с тем, что авторы с большей вероятностью публикуют исследования, подтверждающие эффективность лечения, и не представляют исследования, не подтверждающие эту эффективность [5]. Даже когда серия случаев сама по себе не финансируется извне, но автор поддерживает отношения с производителем инструментария или фармацевтической продукции на уровне консультаций или участия в комиссиях, это может восприниматься как потенциальный конфликт интересов. В этом случае лучше обозначать этот факт во время представления статьи. Журналы должны со всей строгостью требовать от авторов представления четкой информации об источниках финансирования всех статей.

Пример. В иллюстративных целях мы сравнили две статьи о серии случаев, в которых исследованы исходы у пациентов, перенесших пункционные вмешательства по поводу поясничной боли (табл.). Нами была критически изучена каждая работа и оценено ее соответствие вышеперечисленным критериям качества. В работе Davis and Opik исследуется чрескожная дискэктомия, процедура, которая позднее в рандомизированном клиническом испытании Chatterjee et al. была представлена как малоэффективная [6, 7]. Отдельные фрагменты этого исследования требуют доработки. Исследуемой группе дана сжатая характеристика: «Пациенты с несостоятельным исходом обычного консервативного лечения...». Исход оценивается как «уменьшение боли от умеренного до полного» с недостаточной информацией о том, как были получены эти данные и кто их собирал. Хотя читателя убеждают в том, что «необходимы более продолжительные послеоперационные наблюдения...», в дискуссии подразумевается вывод об эффективности анализируемого метода лечения. В описании серии случаев авторов Saal and Saal [8] исследуется применение внутрискеральной электротермальной терапии. Исследуемая группа слишком тщательно отобрана (62 пациента из 1116) и читателю представлена ограниченная базовая информация по форме SF-36. Признана необходимость проведения сравнительных исследований. Ни в одной из статей не был поднят вопрос о спонсорстве или конфликте интересов; в исследовании Saal и Saal указано, что оно относится к «12-й категории конфликта интересов».

Заключение

Хотя серия случаев как вид исследования часто подвергается критике, она может обеспечить первичное свидетельство об эффективности лечения или описание новых клинических проблем или осложнений. Влияние описа-

Таблица

Характеристики описаний серии случаев

Характеристика	Davis and Onik [6]	Saal and Saal [8]
Исследуемая проблема	+	+
Исследуемая группа	–	+
Сравнимость субъектов	–	–
Четкое описание вмешательства	+	+
Достоверные показатели исхода	–	+
Надежащий статистический анализ	?	+
Четкое описание результатов	–	+
Надежащая дискуссия	–	+
Информация о финансировании	?	?

«+» — характеристика присутствует;

«–» — характеристика отсутствует;

«?» — не определено.

ний серий случаев может усилиться, если будут соблюдаться стандарты и рекомендации, приведенные выше. Серия случаев может быть малой или большой, иногда до сотен или тысяч пациентов. Любые исследования, в том числе и описание серии случаев, требуют времени и труда. В определенных ситуациях исследование серий случаев заслуживает применения, и поэтому эти исследования следует выполнять качественно.

Ключевые пункты

Публикации, описывающие серии случаев, широко распространены.

Серии случаев не следует использовать для оценки эффективности лечения.

Представлены краткие характеристики качественного описания серии случаев.

Литература

1. **Grimes DA, Schulz KF.** Descriptive studies: what they can and cannot do. *Lancet* 2002; 359: 145–9.
2. **West S, King V, Carey TS, et al.** Systems to rate the strength of scientific evidence. File Inventory, Evidence Report/Technology Assessment Number 47. AHRQ Publication No. 02-E0106, April 2002. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
3. **Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al.** A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2002; 347: 81–8.
4. **Djulfegovic B, Lacevic M, Cantor A, et al.** The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet* 2000; 356: 635–8.
5. **Montori V, Guyatt G.** Summarizing the evidence: publication bias. In: *User's Guide to the Medical Literature: A Manual for Evidence-based Clinical Practice*. Chicago IL: AMA Press, 2002: 530–538.
6. **Davis GW, Onik G.** Clinical experience with automated percutaneous lumbar discectomy. *Clin Orthop* 1989; 238: 98–103.
7. **Chatterjee, Foray PM, Findlay GF.** Report of a controlled clinical trial comparing automated percutaneous lumbar discectomy and microdiscectomy in the treatment of contained lumbar disc herniation. *Spine* 1995; 20: 739–42.
8. **Saal JA, Saal JS.** Intradiscal electrothermal treatment for chronic discogenic low back pain. *Spine* 2000; 25: 2622–7.

Адрес для переписки:

Timothy S. Carey, MD
The Cecil G. Sheps Center for Health Services Research, 725 Airport Road, CB# 7590,
The University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC 27599-7590, USA,
carey@mail.schsr.unc.edu