А. А. Новик, Т. И. Ионова

РУКОВОДСТВО
ПО ИССЛЕДОВАНИЮ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В МЕДИЦИНЕ

2-е издание

Под редакцией академика РАМН
Ю. Л. Шевченко

ОЛМА МЕДИАГРУПП
Москва
2007

УДК 614
ББК 51.1 (2)
Н 73

Рецензент: академик РАМН, ученый секретарь ученого совета Российской Военно-медицинской академии, заместитель председателя Северо-западного отделения РАМН Софронов Г. А.

В работе над руководством принимали участие сотрудники Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова и Межнационального центра исследования качества жизни: Калядина С. А., Киштович А. В., Никитина Т. П.

Новик А. А., Ионова Т. И.

Н 73 Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е издание / Под ред. акад. РАМН Ю.Л.Шевченко.— М.:ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. — 320 с.

ISBN 978-5-373-01011-5

Книга является единственным в России руководством по концептуальным и методологическим аспектам исследования качества жизни в медицине. В издании рассмотрены возможности метода оценки качества жизни в клинических исследованиях и клинической практике и даны основы методологии исследования качества жизни в медицине. В руководстве обобщен международный и отечественный опыт изучения качества жизни больных в различных разделах медицины: кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, ревматологии, онкологии, трансплантологии, педиатрии и паллиативной медицине. Освещены подходы к проведению популяционных исследований, представлены результаты первого в России популяционного исследования качества жизни. Рассмотрено применение метода оценки качества жизни в фармакоэкономическом анализе.

В руководстве представлена новая парадигма терапии и паллиативной помощи в здравоохранении, изложены принципы теории принятия решения в клинической медицине на основе концепции исследования качества жизни. В книге также дана информация о научных и образовательных программах Межнационального центра исследования качества жизни.

Руководство предназначено для врачей всех специальностей, организаторов здравоохранения, научных работников, психологов, социологов, а также для всех специалистов, принимающих участие в работе по реализации приоритетных национальных проектов, направленных на улучшение качества жизни населения России.

УДК 614
ББК 51.1 (2)

ISBN 978-5-373-01011-5

© А. А. Новик, Т. И. Ионова, 2007
© ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007

О главном редакторе

Шевченко Юрий Леонидович — д-р мед. наук, проф., академик РАМН, президент Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, директор Национального центра грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия, главный редактор научно-практического журнала «Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова», главный редактор научно-практического журнала «Вестник Межнационального центра исследования качества жизни», заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Об авторах

Новик Андрей Аркадьевич — д-р мед. наук проф., зав. кафедрой гематологии и клеточной терапии ИУВ, руководитель клиники гематологии и клеточной терапии им. А. А. Максимова, Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, руководитель Научно-методического центра исследования качества жизни, заместитель главного редактора научно-практического журнала «Вестник Межнационального центра исследования качества жизни».

Ионова Татьяна Ивановна — канд. биол. наук, доцент кафедры гематологии и клеточной терапии ИУВ Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова, руководитель Северо-западного отделения Научно-методического центра исследования качества жизни, секретарь научной рабочей группы «Симптомы и качество жизни» Европейской ассоциации гематологов (EHA), ответственный секретарь научно-практического журнала «Вестник Межнационального центра исследования качества жизни».

Оглавление

Список сокращений 9
Предисловие 11
Введение 14

Глава 1. Исследование качества жизни: клинические исследования, клиническая практика 17

1.1. Определение понятия «качество жизни» 18
1.2. Составляющие концепции качества жизни 19
1.3. Основные направления исследования качества жизни в медицине 20
1.4. Влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного 21
1.5. Влияние лечения на параметры качества жизни больного 22
1.6. Оценка эффективности лекарственного препарата 25
1.7. Прогностическое значение параметров качества жизни 27
1.8. Качество жизни как критерий ремиссии и выздоровления 29
1.9. Индивидуальный мониторинг показателей качества жизни 31
1.10. Резюме 36

Глава 2. Методология исследования качества жизни 37

2.1. Основы методологии исследования качества жизни 38
2.1.1. Разработка протокола исследования 38
2.1.2. Выбор инструмента исследования 38
2.1.3. Культурная и языковая адаптация опросника 41
2.1.4. Валидация опросника 42
2.1.5. Обследование больных 44
2.1.6. Этические и психологические аспекты сбора данных 45
2.1.7. Формирование базы данных 46
2.1.8. Шкалирование данных опросника 46
2.1.9. Статистическая обработка данных 47
2.1.10. Анализ и интерпретация результатов исследования качества жизни 49
2.1.11.Резюме 50
2.2. Принципы построения протокола исследования качества жизни 51
2.3. Языковая и культурная адаптация опросника оценки качества жизни 57
2.3.1. Структура и алгоритм адаптации 58
2.3.2. Этапы языковой и культурной адаптации 58
2.3.3. Возможные ошибки при проведении адаптации 61
2.4. Психометрические свойства опросника оценки качества жизни 62
2.4.1. Надежность 62
2.4.2. Валидность 64
2.4.3 Чувствительность 67
2.5. Валидация опросника оценки качества жизни 69
2.5.1. Протокол валидации опросника GSRS 69

2.5.2. Этапы валидации опросника GSRS 72
2.5.3. Результаты валидации опросника GSRS 74
2.6. Статистический анализ в исследовании качества жизни 80
2.6.1. Понятие случайного и произвольного выбора. Рандомизация. Статистические критерии 81
2.6.2. Особенности статистического анализа при исследовании качества жизни 90
2.6.3. Шкалирование данных опросника 91
2.6.4. Анализ лонгитюдных исследований качества жизни 92
2.6.5. Анализ пропущенных данных 92
2.7. Статистически значимые отличия показателей качества жизни ... 95
2.7.1. Этапы проверки статистических гипотез 96
2.7.2. Ошибки при статистической обработке результатов исследования 96
2.8. Клинически значимые различия при изучении качества жизни больных 98
2.8.1. Методологические подходы к оценке клинически значимых различий 100
2.8.2. Определение клинически значимых различий 103
2.9. Популяционное исследование качества жизни 106
2.9.1. Методология популяционного исследования качества жизни 107
2.9.2. Составляющие протокола популяционного исследования качества жизни 108
2.9.3. Статистические методы анализа данных популяционного исследования качества жизни 111

Глава 3. Популяционное исследование качества жизни населения Санкт-Петербурга 113

3.1. Описание выборки 114
3.2. Качество данных и психометрические свойства опросника 116
3.3. Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга 118

Глава 4. Исследование качества жизни в кардиологии 125

4.1. Инструменты оценки качества жизни в кардиологии 127
4.2. Возможности метода исследования качества жизни в кардиологии 129
4.2.1. Влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного 130
4.2.2. Качество жизни как критерий эффективности лекарственных препаратов 133
4.2.3. Качество жизни как критерий эффективности лечения 136
4.2.4. Качество жизни как прогностический фактор 139
4.2.5. Качество жизни как основа реабилитационных программ 140
4.2.6. Качество жизни и фармакоэкономический анализ 142

Глава 5. Исследование качества жизни в пульмонологии 145

5.1. Инструменты оценки качества жизни в пульмонологии 146

5.2. Применение исследования качества жизни в пульмонологии 147
5.2.1. Влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного 147
5.2.2. Качество жизни как критерий эффективности лекарственных препаратов 152
5.2.3. Качество жизни при оценке эффективности хирургических вмешательств 153
5.2.4. Качество жизни как основа реабилитационных программ 154

Глава 6. Исследование качества жизни в гастроэнтерологии 157

6.1. Инструменты оценки качества жизни в гастроэнтерологии 159
6.2. Возможности метода исследования качества жизни в гастроэнтерологии 160
6.2.1. Влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного 160
6.2.2. Качество жизни как критерий эффективности лечения 164
6.2.3. Прогностическая значимость показателей качества жизни .. 167

Глава 7. Исследование качества жизни в ревматологии 169

7.1. Методологические аспекты исследования качества жизни в ревматологии 171
7.2. Возможности метода оценки качества жизни в ревматологии ... 173
7.2.1. Оценка влияния заболевания на качество жизни больных ревматоидным артритом 174
7.2.2. Оценка влияния лечения на качество жизни больных ревматоидным артритом 176
7.2.3. Оценка эффективности лекарственного препарата 177

Глава 8. Исследование качества жизни в неврологии 181

8.1. Инструменты оценки качества жизни в неврологии 182
8.2. Возможности метода исследования качества жизни в неврологии 183
8.2.1. Определение влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное состояние больного 184
8.2.2. Качество жизни и экспертиза новых лекарственных препаратов 188
8.2.3. Качество жизни как прогностический фактор прогрессирования заболевания 189
8.2.4. Качество жизни как ориентир в разработке реабилитационных программ 191
8.2.5. Качество жизни в фармакоэкономических расчетах 191

Глава 9. Исследование качества жизни в онкологии 193

9.1. Инструменты оценки качества жизни в онкологии 195
9.2. Возможности метода исследования качества жизни в онкологии .. 195
9.2.1. Качество жизни как критерий эффективности лечения 196
9.2.2. Качество жизни как критерий определения эффективности новых лекарственных препаратов 199

9.2.3. Качество жизни как прогностический фактор 202
9.2.4. Качество жизни как показатель эффективности реабилитационных программ 204
9.2.5. Качество жизни как критерий эффективности симптоматической терапии и паллиативной помощи 205
9.2.6. Качество жизни как компонент фармакоэкономических расчетов 206
9.2.7. Качество жизни как показатель индивидуального мониторинга 206

Глава 10. Исследование качества жизни в трансплантологии 207

10.1. Методологические аспекты исследования качества жизни при проведении миелотрансплантации 208
10.2. Возможности метода исследования качества жизни при трансплантации костного мозга 210
10.3. Исследование качества жизни у больных рассеянным склерозом после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток 212

Глава 11. Исследование качества жизни в педиатрии 229

11.1. Концепция исследования качества жизни в педиатрии 231
11.2. Особенности методологии исследования качества жизни у детей 233
11.3. Возможности метода оценки качества жизни в педиатрии 237

Глава 12. Исследование качества жизни в паллиативной медицине 239

12.1. Возможности метода исследования качества жизни в паллиативной медицине 240
12.1.1. Качество жизни как критерий оценки эффективности лечения 240
12.1.2. Качество жизни в клинической практике 241
12.1.3. Качество жизни как прогностический фактор 241
12.1.4. Программы психологической и социальной поддержки, улучшающие качество жизни больного 242
12.2. Инструменты для оценки качества жизни в паллиативной медицине 242
12.3. Инструменты для оценки симптомов 244
12.3.1 Оценка болевого синдрома 245
12.3.2 Оценка слабости 247
12.3.3. Оценка основных симптомов 248

Глава 13. Фармакоэкономика и качество жизни 251

13.1. Способы фармакоэкономического анализа 252
13.2. Анализ «стоимость-эффективность» 254
13.3. Год жизни, прожитый качественно (QALY) 257
13.4. Способы расчета QALY 260

13.5. Анализ Q-TWiST 262
13.6. Представление результатов анализа «стоимость-эффективность» 262
13.7. Применение анализа «стоимость-эффективность» в медицине ... 264

Глава 14. Качество жизни — квинтэссенция новой парадигмы в клинической медицине 269

14.1. Стратегия лечения 271
14.2. Парадигма принятия решения в онкологии 273
14.2.1. Первый этап — определение цели лечения больного 274
14.2.2. Второй этап — определение метода лечения больного .. 276
14.2.3. Третий этап — индентификация критериев оценки эффективности избранного метода лечения 278
14.3. Парадигма терапии и паллиативной помощи в онкологии 281
14.4. Парадигма терапии и паллиативной помощи в клинической медицине 283
Заключение 291
Список литературы 295
Приложение 315

Список сокращений

5ФУ — 5-фторурацил
АБ — абдоминальная боль
АГ — артериальная гипертензия
АГС — антигипертензивные средства
АКШ — аортокоронарное шунтирование
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
АС — анкилозирующий спондилоартроз
Б — боль
БА — бронхиальная астма
БД — база данных
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
Д+ — день (сутки) после трансплантации
Д- — день (сутки) до трансплантации
ДПС — диспептический синдром
ДС — диареи синдром
Ж — жизнеспособность
ЖЕЛ — жизненная емкость легких
ЗСН — застойная сердечная недостаточность
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
КА — коронарная ангиопластика
КЖ — качество жизни
КЖСЗ — качество жизни, связанное со здоровьем
КФ — когнитивное функционирование
ЛГМ — лимфогранулематоз
ММ — множественная миелома
МРТ — магнитно-резонансная томография
МТ — медикаментозная терапия
МЦИКЖ — Межнациональный центр исследования качества жизни
НХЛ — неходжкинские лимфомы
НЦИЛР — Национальный центр исследования и лечения рака
О — общий показатель гастроэнтерологической симптоматики
ОА — остеоартроз
ОД — одышка
ОЗ — общее здоровье
ОКЖ — общее качество жизни
ОС — обстипационный синдром
ОФВ — объем форсированного выдоха
ПЗ — психологическое здоровье
ПР — полная ремиссия
РА — ревматоидный артрит
РГС — синдром гастроэзафагеального рефлюкса
РС — рассеянный склероз
РТ — радиотерапия
РФ — ролевое функционирование
РФФ — ролевое физическое функционирование
РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование
СЗ — стабилизация заболевания

СКВ — системная красная волчанка
Сл — слабость
СН — сердечная недостаточность
ССД — системная склеродермия
ССФ — социально-семейное функционирование
СУБД — система управления базы данных
СФ — социальное функционирование
ТКМ — трансплантация костного мозга
ТСКК — трансплантация стволовых кроветворных клеток
ФМ — фибромиалгии
ФНС — функциональная недостаточность суставов
ФФ — физическое функционирование
ХБ — хронический бронхит
ХНЗЛ — хронические необструктивные заболевания легких
ХОЗЛ — хронические обструктивные заболевания легких
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХТ — химиотерапия
ЧР — частичная ремиссия
ЭФ — эмоциональное функционирование
ЯМР — ядерный магнитный резонанс (магнитно-резонансная томография)
ARA (American Reumatology Association) — Американская ассоциация ревматологов
ASCO (American Society of Clinical Oncology) — Американское общество клинической онкологии
CANCERLIT — Национальная библиотека медицины США
CEA (Cost-effectiveness analysis) — соотношение стоимость-эффективность
CDAI (Crohn's disease activity index) — индекс активности болезни Крона
COPP-ABV — программа химиотерапии, включающая циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон, адриамицин, блеомицин, винбластин
DC (Direct costs) — прямые затраты
E (Effectiveness) — эффективность лечения
EDSS (Expanded Disability Status Scale) — расширенная шкала для оценки инвалидизации
EM (Estimation maximization) — максимизация математического ожидания
EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) — Европейская организация исследования и лечения рака
FDA (Food and Drug Administration) — Комитет по контролю продуктов питания и лекарственных препаратов США
SCP (Good Clinical Practice) — клинические стандарты
IC (Indirect costs) — непрямые затраты
IPI (International Prognostic Index) — международный прогностический индекс
ISOQOL (International Society for Quality of Life Research) — Международное общество исследования качества жизни
NCI (National Cancer Institute) — Национальный институт рака США
NLG (Nordic Lymphoma Group) — Северная лимфомная группа
NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
OS (Overall survival) — общая выживаемость
QALY (Quality-adjusted life year) — год жизни, прожитый качественно
Q-TWiST (Quality-adjusted time without symptoms of disease and toxicity) — время без симптомов заболевания и токсичности
SD (Standard deviation) — стандартное отклонение
SE (Standard error) — стандартная ошибка среднего

Предисловие

Традиционно критериями эффективности лечения в клинических исследованиях являются физикальные данные и лабораторные показатели. Так, эффективность лечения анемии оценивают по уровню гемоглобина или по количеству необходимых трансфузий, а СПИДа и рака – по ответу на лечение и выживаемости. Несмотря на то, что стандартные медико-биологические параметры часто являются основными критериями эффективности лечения в клинических исследованиях, они не отражают самочувствия больного и его функционирования в повседневной жизни. При определенных заболеваниях оценка пациентом своего состояния является самым важным показателем здоровья [Staquet M. et.al, 1996].

Иногда клиницисты и исследователи считают, что определенные изменения в терапии или в медико-биологических параметрах свидетельствуют об улучшении качества жизни больного. Несмотря на то, что во многих случаях это утверждение справедливо, в ряде клинических ситуаций при оценке качества жизни больного результаты оказываются неожиданными. Одним из классических примеров является исследование, проведенное Sugarbaker и его коллегами, по сравнению двух подходов к лечению сарком мягких тканей [Sugarbaker PH, et.al, 1982]. Первый подход заключался в проведении операции с сохранением конечности и последующей лучевой терапией, а второй – в ампутации конечности. Гипотеза состояла в том, что «сохранение конечности в отличие от ампутации приводит к улучшению качества жизни больного». В результате исследования качества жизни было показано, что у пациентов, которым была проведена операция с сохранением конечности и последующей лучевой терапией, имело место снижение двигательной и сексуальной активности. Эти данные были подтверждены при оценке функционирования опорно-двигательного аппарата и эндокринной системы другими методами. Результаты этого исследования привели к разработке новых режимов лучевой терапии и программ реабилитации, изменивших стратегию лечения сарком мягких тканей [Hicks JE. Et.al., 1985]. Таким образом, несмотря

на то, что врачебная интуиция редко подводит опытных специалистов, предположение о том, что качество жизни улучшилось, следует подкреплять данными исследований.

Существуют различные определения качества жизни. Тем не менее, общепризнанно, что качество жизни является многомерным понятием и отражает влияние заболевания и лечения на благополучие больного. Качество жизни больного характеризует, каким образом физическое, эмоциональное и социальное благополучие больного изменяется под влиянием заболевания или его лечения [Cella DF. and Bonomi AE, 1995]. В некоторых случаях это понятие включает также экономические и духовные аспекты функционирования больного.

В настоящее время качество жизни больного является важным, а в ряде случаев основным, критерием определения эффективности лечения в клинических исследованиях. В этой связи серьезное внимание следует уделять методам его оценки и анализа. Методология исследования качества жизни должна пройти научную экспертизу и быть общепризнанной. Действительно, в связи с тем, что оценка качества жизни проводится самим больным, требования к методологии должны быть строже, чем к клиническим данным. Жесткие требования необходимо предъявлять и к специалистам, проводящим исследование качества жизни, и к образовательным материалам, посвященным различным аспектам изучения качества жизни. Уместно отметить роль таких международных организаций, как Международное общество исследования качества жизни (International Society for Quality of Life Research –ISOQOL), которые способствуют формированию у специалистов знаний и единых подходов в области исследования качества жизни.

Моя первая встреча с авторами настоящего руководства состоялась на одной из конференций ISOQOL. Эта встреча стала началом нашего сотрудничества, которое продолжается и по сей день. Авторы настоящей книги в течение ряда лет занимаются методологическими аспектами исследования качества жизни и имеют большой опыт изучения качества жизни в различных разделах медицины. В настоящем руководстве проанализированы все аспекты изучения качества

жизни и изложены современные концептуальные и методологические вопросы исследования качества жизни. Настоящая книга может оказаться сложной для начинающих в области исследования качества жизни, однако этот труд является исключительно важным и полезным для серьезных исследователей этого направления. Выход в свет такого всеобъемлющего руководства на русском языке расширит границы применения общепринятой методологии исследования качества жизни и будет способствовать увеличению количества исследований в этой области, выполненных в соответствии с международными стандартами.

Prof. Diane L. Fairclough, Dr.PH
Университет Колорадо, Денвер
Член правления Международного общества
исследования качества жизни

Введение

Медицина XXI века полна парадоксов и противоречий. С одной стороны, она характеризуется сохранением классических основ искусства врачевания, уходящих корнями в средние века и более ранний период, с другой – опирается на последние достижения компьютерных технологий, иммунологии, молекулярной генетики. При этом несомненные успехи в диагностике и лечения ряда заболеваний, считавшихся ранее неизлечимыми, сочетаются с полной несостоятельностью в терапии достаточно большого круга болезней в онкологии, гематологии, кардиологии, эндокринологии, неврологии, психиатрии.

Впечатляющий прогресс лабораторных и инструментальных технологий открывает широкий спектр возможностей для полного описания практически любого патологического процесса. При этом следует заметить, что несомненные успехи XX века в изучении фундаментальных причин и законов развития заболеваний сопровождались отклонением от известного принципа «лечить не болезнь, а больного», сформулированного профессором Военно-медицинской академии С. П. Боткиным в середине XIX века. Определенная технократическая девиация процесса взаимодействия врача и пациента может быть отнесена к издержкам естественной эволюции, которую претерпевало общество в целом в течение прошлого столетия. Осознание этого феномена произошло в конце XX века, и, как это бывало в истории не раз, постулат нашего великого предшественника проф. С. П. Боткина был возрожден, но в современной интерпретации – в виде концепции исследования качества жизни больного.

К одному из принципиальных положений концепции относится постулат о необходимости применения единого критерия для оценки состояния основных функций человека: физической, психологической, социальной и духовной. Разработку этого критерия, получившего название КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, следует отнести к знаменательным научным событиям XX века.

Качество жизни – понятие, важное не только для здравоохранения, но и для всех сфер жизни современного обще-

ства, так как конечной целью активности всех институтов общества является благополучие человека. В настоящее время в России понятие «качество жизни» приобретает особую актуальность в свете реализации приоритетных национальных проектов. Эффективность реализации национального проекта, направленного на улучшение качества жизни людей, может и должна быть определена с использованием метода оценки качества жизни. При этом следует подчеркнуть, что общепринятая методология исследования качества жизни открыла принципиально новый этап в жизни общества, предложив простой, информативный и надежный способ определения ключевых параметров, составляющих квинтэссенцию благополучия человека.

Возможность получить точную информацию о показателях качества жизни индивидуума, группы людей, популяции позволяет дать достоверную оценку качества жизни общества в его различных срезах в динамике, определяя эффективность многочисленных реформ и программ, направленных на повышение уровня благополучия и улучшение качества жизни населения, в том числе реализуемых в нашей стране в настоящее время приоритетных национальных проектов.

Характеризуя концепцию исследования качества жизни в медицине, следует обратить внимание на два ключевых аспекта. С одной стороны, концепция позволила вернуться на новом витке эволюции к важнейшему принципу клинической практики «лечить не болезнь, а больного». Не вполне четко очерченные ранее задачи в лечении пациентов с различными формами патологии, облекавшиеся в размытые вербальные категории, обрели определенность и ясность. В соответствии с новой парадигмой, качество жизни пациента является либо главной, либо дополнительной целью лечения:

- качество жизни является *главной* целью лечения пациентов при заболеваниях, не ограничивающих продолжительность жизни;
- качество жизни является *дополнительной* целью лечения пациентов при заболеваниях, ограничивающих продолжительность жизни (главной целью в этой группе является увеличение продолжительности жизни);

- качество жизни является *единственной* целью лечения пациентов в инкурабельной стадии заболевания.

С другой стороны, новая концепция предлагает хорошо разработанную методологию, позволяющую получить достоверные данные о параметрах качества жизни пациентов, как в клинической практике, так и при проведении клинических исследований.

С удовлетворением можно отметить, что в системе отечественного здравоохранения в последнее время произошли заметные изменения, обусловленные не только значительными успехами в развитии фундаментальных дисциплин и внедрением новых медицинских технологий, но и повышенным вниманием к больному как к личности, обладающей спектром индивидуальных особенностей – физиологических, психологических, духовных и социальных. Основная задача нашего руководства – обеспечить информационную поддержку специалистов из различных регионов России, занимающихся проблемами изучения качества жизни, способствовать распространению в отечественной медицине общепринятой в международном сообществе методологии исследования качества жизни. Материалы, представленные в руководстве, помогут формированию у врачей клинического мышления, опирающегося на доказательную информацию о заболевании и сведения о больном, полученные с помощью новой методологии оценки качества жизни. Этот путь позволяет объединить самые последние достижения в области высоких медицинских технологий с классическими традициями российской клинической школы, возродить ее гуманные традиции с их ключевой формулой: «лечить не болезнь, а больного».

Академик РАМН **Ю. Л. ШЕВЧЕНКО**

Глава 1

Исследование качества жизни: клинические исследования, клиническая практика

Исследование качества жизни в медицине — уникальный подход, позволивший принципиально изменить традиционный взгляд на проблему болезни и больного.

Исследование качества жизни, связанного со здоровьем, позволяет изучить влияние заболевания и лечения на показатели КЖ больного человека, оценивая все составляющие здоровья — физическое, психологическое и социальное функционирование [43, 154, 155]. Понятие «качество жизни» положено в основу новой парадигмы понимания болезни и определения эффективности методов ее лечения.

Концепция исследования качества жизни в медицине была разработана экспертами Межнационального центра исследования качества жизни [12, 27].

Основными элементами концепции являются:

- определение понятия «качество жизни»;
- составляющие концепции КЖ;
- методология исследования КЖ;
- основные направления применения в медицине.

1.1. Определение понятия «качество жизни»

Качество жизни — интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии [12, 154, 155].

В современной медицине широкое распространение получил термин «качество жизни, связанное со здоровьем» [12, 155].

Определение понятия «качество жизни» логично и структурно связано с дефиницией здоровья, данной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

«Здоровье — это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания» [213].

Понятие «качество жизни» многомерно в своей основе [12, 28, 43, 154]. Его составляющими являются:

- психологическое благополучие;
- социальное благополучие;
- физическое благополучие;
- духовное благополучие.

1.2. Составляющие концепции качества жизни

Следует выделить три основные составляющие концепции КЖ.

Многомерность. КЖ включает в себя информацию об основных сферах жизнедеятельности человека: физической, психологической, социальной, духовной и экономической. КЖ, связанное со здоровьем, оценивает компоненты не связанные и связанные с заболеванием и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на состояние больного.

Изменяемость во времени. КЖ изменяется во времени в зависимости от состояния больного, обусловленного рядом эндогенных и экзогенных факторов. Данные о КЖ позволяют осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и в случае необходимости проводить коррекцию терапии.

Участие больного в оценке его состояния. Эта составляющая КЖ является особенно важной. Оценка КЖ, сделанная самим больным, является ценным и надежным показателем его общего состояния.

Оценку КЖ должен проводить пациент, так как в результатах многочисленных исследований показано, что оценка КЖ, сделанная больным, часто не совпадает с оценкой КЖ, выполненной врачом. Данные о КЖ, наряду с традиционным медицинским заключением, сделанным врачом, позволяют составить полную и объективную картину болезни.

В настоящее время исследование КЖ проводится практически во всех областях медицины. В таблице 1 указаны разделы медицины, в которых представлено наибольшее количество работ, посвященных оценке КЖ, связанного со здоровьем.

Таблица 1

Разделы медицины, в которых проводится исследование качества жизни

Гастроэнтерология	Неврология	Пульмонология
Гематология	Нефрология	Ревматология
Геронтология	Онкология	Травматология
Гинекология	Офтальмология	Трансплантология
Дерматовенерология	Паллиативная медицина	Урология
Кардиология	Педиатрия	Хирургия
ЛОР-патология	Психиатрия	Эндокринология

1.3. Основные направления исследования качества жизни в медицине

Сферы применения исследования КЖ в практике здравоохранения достаточно обширны. К наиболее важным относятся следующие:

- стандартизация методов лечения;
- экспертиза новых методов лечения с использованием международных критериев, принятых в большинстве развитых стран;
- обеспечение полноценного индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения;
- разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания;
- проведение социально-медицинских популяционных исследований с выделением групп риска;
- разработка фундаментальных принципов паллиативной медицины;
- обеспечение динамического наблюдения за группами риска и оценки эффективности профилактических программ;
- повышение качества экспертизы новых лекарственных препаратов;
- экономическое обоснование методов лечения с учетом таких показателей, как «цена-качество», «стоимость-эффективность» и др. фармакоэкономических критериев.

Представленные ниже результаты исследований КЖ, полученные международным сообществом и отечественными экспертами, демонстрируют большие возможности метода в клинических исследованиях и клинической практике.

1.4. Влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного

Одним из ярких примеров, иллюстрирующих разноплановое влияние заболевания на параметры КЖ, является исследование КЖ у больных системной склеродермией (ССД) [66]. В протокол были включены 95 больных, средний возраст около 60 лет (от 39 до 83), средняя продолжительность заболевания около 6 лет (рис. 1). В качестве инструмента оценки КЖ использовали опросник SF–36.

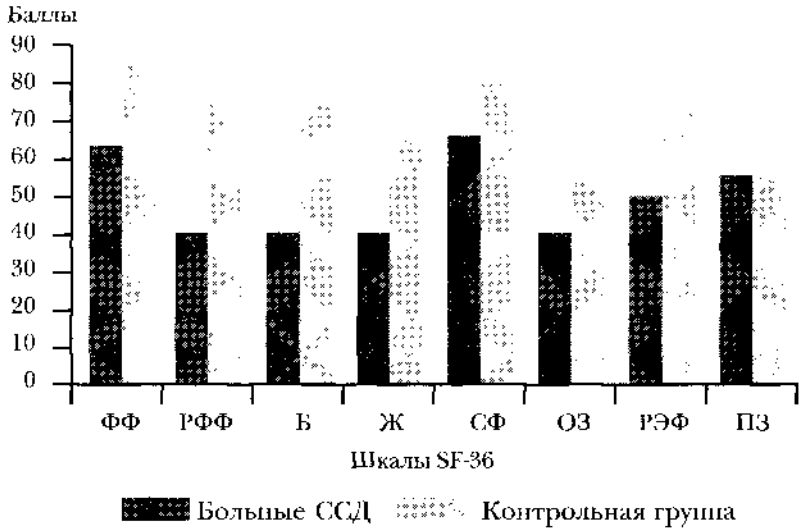


Рис. 1 Показатели качества жизни у здоровых лиц и больных системной склеродермией (опросник SF–36) [Cossulta R. et al., 2000]*

* Расшифровку аббревиатур показателей КЖ можно найти в списке сокращений в начале книги.

Как видно из рисунка, все показатели КЖ у больных ССД были достоверно ниже, чем у здоровых лиц. Причем по некоторым шкалам опросника SF-36 эта разница была весьма существенной. Так, физическое функционирование больных в сравнении с контрольной группой было снижено на 25%, ролевое физическое функционирование — на 50%, жизнеспособность — на 40%. Показатель боли у больных ССД был на 30% хуже в сравнении с контрольной группой.

Таким образом, данное исследование продемонстрировало два важных обстоятельства: первое — болезнь оказывает отрицательное влияние не только на физиологические параметры, но и на важнейшие функции пациента — его физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование; второе — эти изменения могут быть выявлены и измерены с помощью оценки показателей КЖ больного.

Следует добавить, что до недавнего времени в руках клиницистов не было адекватного метода, позволяющего исследовать составляющие КЖ пациента.

1.5. Влияние лечения на параметры качества жизни

Большое число работ, изучающих влияние различных методов лечения на параметры КЖ, выполнено в кардиологии [51, 173]. При оценке ранних и отдаленных последствий кардиохирургических операций КЖ является одним из ключевых показателей.

В крупномасштабном исследовании, проведенном в Швеции (Sahlgrenska University Hospital, SHC, Goteborg), изучали влияние аортокоронарного шунтирования (АКШ) на различные аспекты КЖ [173]. В протокол был включен 2121 больной. Оценку КЖ проводили с помощью трех опросников: PAS (Physical Activity Score), NHP (Nottingham Health Profile), PGWBI (Psychological General Well-Being Index), которые заполнялись больными до АКШ, через 3 месяца, 1 и 2 года после операции.

Улучшение показателей КЖ было отмечено по всем опросникам. Суммарный балл опросника PAS, характеризующий физическое функционирование и наличие симптомов, посте-

пенно уменьшался, что свидетельствовало об улучшении физического состояния больных. Суммарный индекс опросника NHP, характеризующий выраженность ограничений в физическом, социальном и ролевом функционировании, снижался через 2 года после операции, что также доказывало улучшение параметров КЖ. В таблице 2 и на рисунках 2 и 3 представлены некоторые показатели опросника NHP, свидетельствующие о том, что КЖ пациентов до операции было значительно хуже, чем в здоровой группе, а в процессе лечения через 2 года после операции показатели становились соизмеримыми с таковыми в контрольной группе. Показатель психологического благополучия по опроснику PGWBI имел положительную динамику в течение всего периода наблюдения. Анализ параметров КЖ через 2 года после операции позволил установить, что наиболее выраженное улучшение отмечается в показателях физического функционирования и боли, после которых следуют показатели психологического здоровья. Через 2 года после АКШ наиболее проблематичным было сексуальное функционирование, причем к факторам риска возможных сексуальных нарушений в послеоперационном периоде относились мужской пол, наличие предоперационных проблем, сахарный диабет. В заключении был сделан вывод о том, что АКШ существенно повышает уровень КЖ больных. Заметное улучшение наблюдается уже через 3 месяца после операции, с последующим сохранением положительной динамики в течение 2-х лет.

Таблица 2

Параметры качества жизни до и после аортокоронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца [Sjoland H. et al., 1997]

Параметры качества жизни	До операции	После операции		
		8 мес.	1 год	2 года
Индекс физической активности	4,3	3,1	2,8	2,8
Суммарный индекс по Ноттингемскому индексу здоровья	20,5	11,4	11,9	10,4
Индекс психологического функционирования	91,1	103,8	104,7	105,8

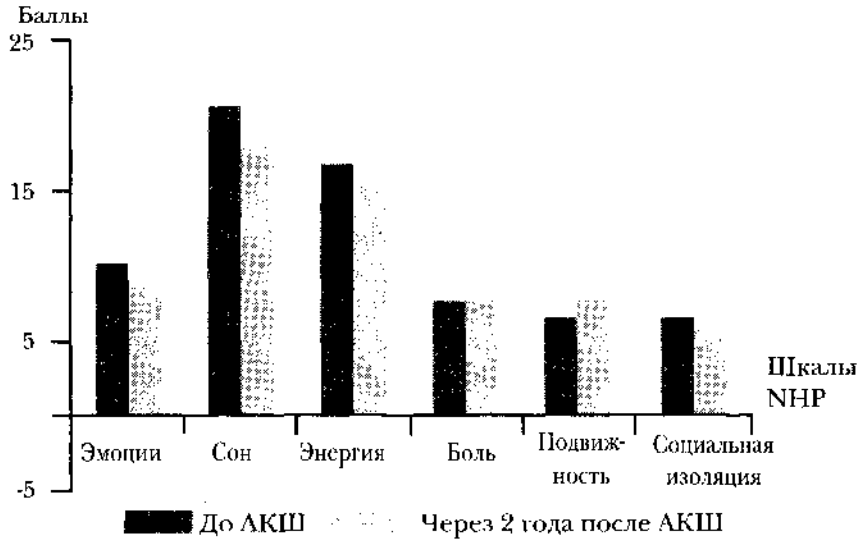


Рис. 2. *Показатели качества жизни у больных ишемической болезнью сердца до и после аортокоронарного шунтирования (баллы КЖ, 1-я часть опросника NHP) [Sjoland H. et al., 1997]*

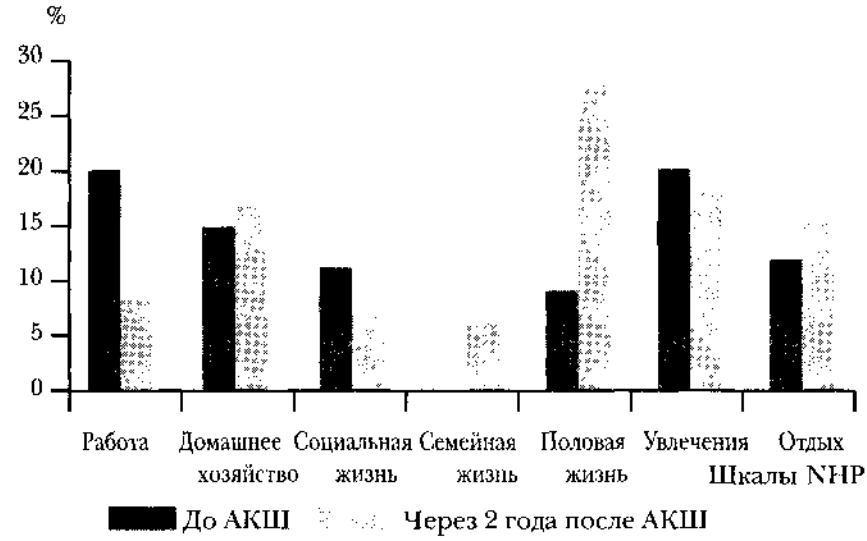


Рис. 3. *Показатели качества жизни у больных ишемической болезнью сердца до и после аортокоронарного шунтирования (процент больных, испытывающих проблемы в различных сферах жизни; 2-я часть опросника NHP) [Sjoland H. et al., 1997]*

Данные убедительно свидетельствуют о том, что предложенный метод лечения, помимо клинической эффективности (уменьшение числа приступов стенокардии), дает столь существенное улучшение КЖ, что может быть рекомендован как метод выбора в лечении ИБС.

В течение последнего десятилетия практически все многоцентровые рандомизированные исследования, посвященные сравнению эффективности различных программ терапии, наряду с традиционными клиническими критериями изучения эффективности лечения включают оценку КЖ. В зависимости от результатов исследования КЖ рассматривают как дополнительный или как основной критерий при определении преимуществ той или иной схемы лечения.

1.6. Оценка эффективности лекарственного препарата

Следует отметить особую важность оценки КЖ при экспертизе новых лекарственных препаратов. Оценка КЖ, связанного со здоровьем, представляет собой неотъемлемый элемент в комплексе мероприятий при испытании, регистрации и внедрении лекарственного препарата. Оценку этого показателя при проведении экспертизы лекарственных препаратов следует рассматривать как:

- дополнительный критерий оценки эффективности лекарственных препаратов наряду с традиционными клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями;
- основной критерий оценки эффективности лекарственных препаратов при отсутствии различий с генериком по другим критериям;
- инструмент оценки побочных эффектов нового лекарственного препарата;
- способ отбора качественных отечественных и импортных лекарственных препаратов для клинической практики.

Продемонстрировать значение оценки КЖ как одного из критериев эффективности лекарственного препарата можно ре-

зультатами исследования, проведенного в США в 2000 г. [63]. Цель исследования состояла в изучении показателей КЖ больных ревматоидным артритом (РА) на фоне применения различных доз интерлейкина (IL)1-ra. В рандомизированное, плацебо контролируемое исследование было включено 419 больных с активным РА. Оценку КЖ проводили с использованием специального опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ).

Были выделены следующие группы сравнения больных:

- IL1-ra 0,00 мг/кг (группа плацебо);
- IL1-ra 0,04 мг/кг;
- IL1-ra 0,10 мг/кг;
- IL1-ra 0,40 мг/кг;
- IL1-ra 1,00 мг/кг;
- IL1-ra 2,00 мг/кг.

Все пациенты получали также метотрексат.

Точки обследования больных были следующими: до начала лечения и через 4, 8, 12, 24 недели после начала лечения. Динамика показателей КЖ в различных группах в ходе лечения представлена на рисунке 4.

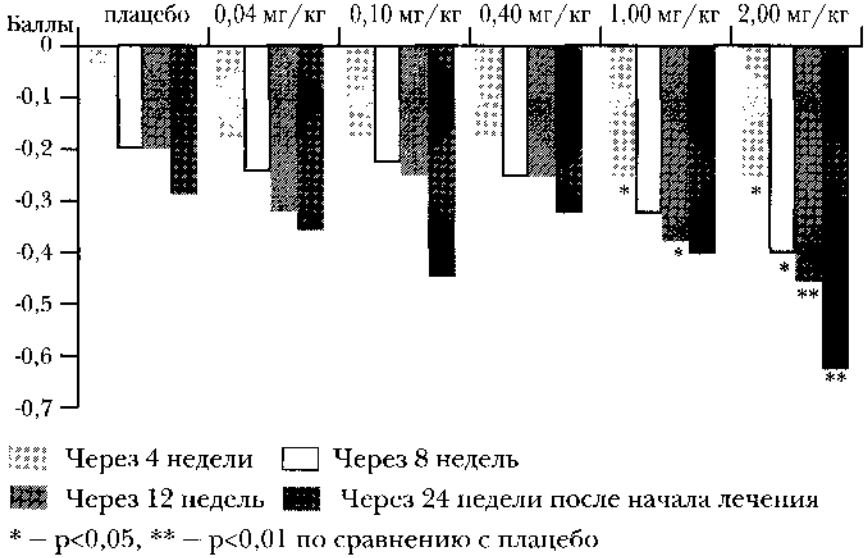


Рис. 4. *Динамика показателей качества жизни в группах больных ревматоидным артритом, получающих различные дозы IL1-ra (опросник HAQ) [Cohen S.B. et al., 2000]*

На основании полученных данных исследования были сделаны следующие выводы.

1. IL1-ra улучшает КЖ больных РА
2. Улучшение КЖ больных РА, получающих IL1-ra в дозах 1,00 — 2,00 мг/кг достоверно, более выражено, чем в группе плацебо.
3. Улучшение КЖ больных РА, получающих IL1-ra в более высоких дозах (1,00 — 2,00 мг/кг), наступает быстрее и в большей степени, чем у больных, получающих низкие дозы IL1-ra (0,04 — 0,40 мг/кг).

Примечательно, что решение основных задач данного исследования было получено с помощью оценки КЖ пациентов. Результаты обсуждаемого протокола, также как и большого количества других международных исследований, позволяют сделать заключение о том, что оценка КЖ дает возможность получить уникальную информацию о влиянии лекарственного средства на состояние больного, а методология исследования КЖ является основополагающей при проведении экспертизы новых лекарственных препаратов и их отборе для использования на отечественном рынке лекарств.

1.7. Прогностическое значение параметров качества жизни

К настоящему времени доказано, что параметры КЖ больного обладают независимой прогностической значимостью и являются более точными факторами прогноза выживаемости и состояния больного во время лечения, чем общесоматический статус. Прогностические возможности параметров КЖ показаны в различных разделах медицины. Известно значение параметров КЖ до лечения как прогностических факторов общей выживаемости для таких онкологических заболеваний как рак легкого и молочной железы [55, 59].

Установлена прогностическая значимость показателей КЖ при немелкоклеточном раке легкого [55]. Исследование КЖ проведено у больных немелкоклеточным раком легкого в запущенной стадии при использовании трех режимов противоопухолевой терапии. Результаты многофакторного анали-

за показали, что параметры КЖ больных до лечения имели статистически достоверную связь с уровнем выживаемости. Кривые выживаемости в зависимости от параметров КЖ представлены на рисунке 5. Самая длительная выживаемость наблюдалась у больных с изначально хорошим КЖ, которое не ухудшалось или улучшалось в первые 6 недель терапии (линия 1). У больных с изначально плохим КЖ, которое ухудшалось в первые шесть недель (линия 4) был самый низкий уровень выживаемости. У больных с промежуточным значением показателей КЖ (линии 2,3) были зарегистрированы промежуточные показатели выживаемости.

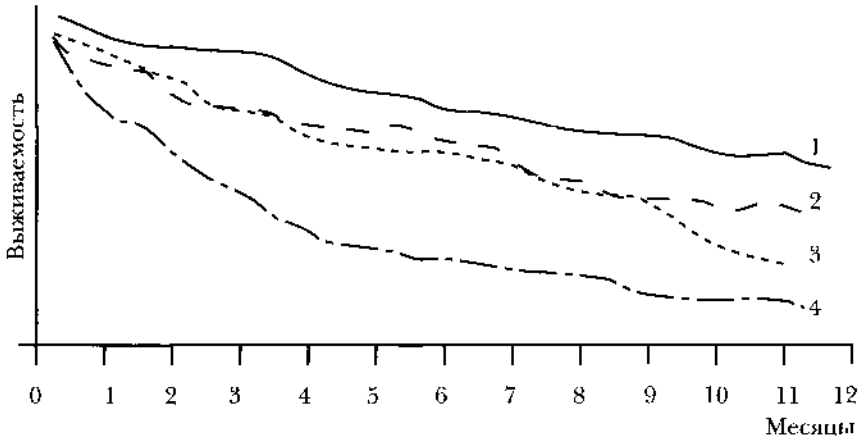


Рис. 5. *Показатели выживаемости при немелкоклеточном раке легкого в запущенной стадии в зависимости от параметров качества жизни, определенных через 6 недель после начала лечения [Cella D.F. et al., 1997]*

Также показано, что у больных запущенным раком молочной железы параметры КЖ (физическое функционирование, настроение, общее КЖ) до химиотерапии (ХТ) являются прогностическими факторами выживаемости [59].

Таким образом, данные о КЖ, полученные до лечения, могут дать врачу ценную информацию о возможном исходе заболевания при использовании данного метода терапии и, таким образом, помочь в выборе правильной программы лечения. КЖ как прогностический фактор может быть полезным при стратификации больных в клинических исследованиях и при выборе стратегии индивидуального лечения больного.

1.8. Качество жизни как критерий ремиссии и выздоровления

Данные о КЖ в фазе ремиссии позволяют сравнить эффективность различных терапевтических программ, применяемых в дебюте заболевания или при его обострении.В целом, можно говорить о том, что при хронических заболеваниях в фазе ремиссии КЖ является основным критерием оценки состояния больного.

Удачным примером, иллюстрирующим данное утверждение, является изучение КЖ людей, имевших в анамнезе лимфогранулематоз (ЛГМ) [105]. У всех лиц, включенных в исследование, полная ремиссия составила 10 лет и более. С точки зрения общепринятых в онкологии критериев ремиссии и выздоровления пациентов, находящихся в полной ремиссии столь продолжительный период времени, относят к группе практически здоровых. В качестве контрольной группы были взяты здоровые люди. Оценку КЖ проводили с помощью опросника EORTC QLQ C–30. Сравнительная характеристика показателей КЖ пациентов, имевших в анамнезе ЛГМ, и здоровых лиц представлена на рисунках 6 и 7.

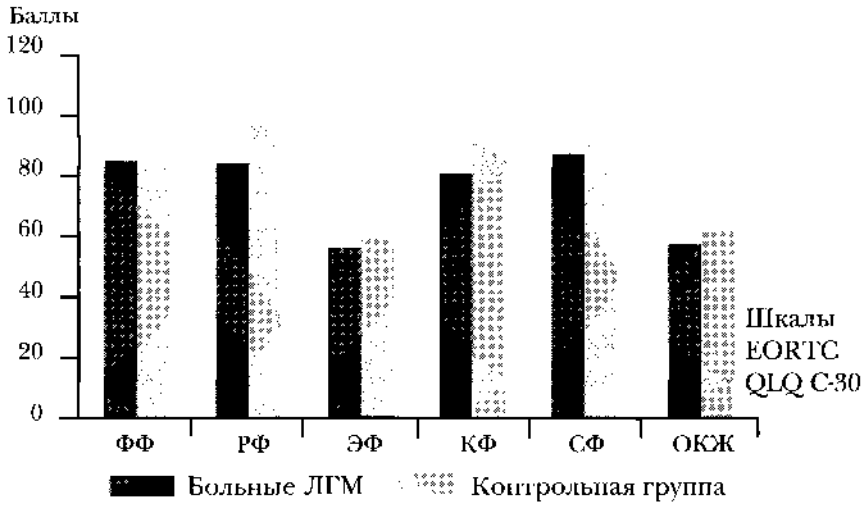


Рис. 6. *Показатели качества жизни больных лимфогранулематозом и контрольной группы (шкалы функционирования опросника EORTC QLQ C–30) [Joly F. et al., 1996]*

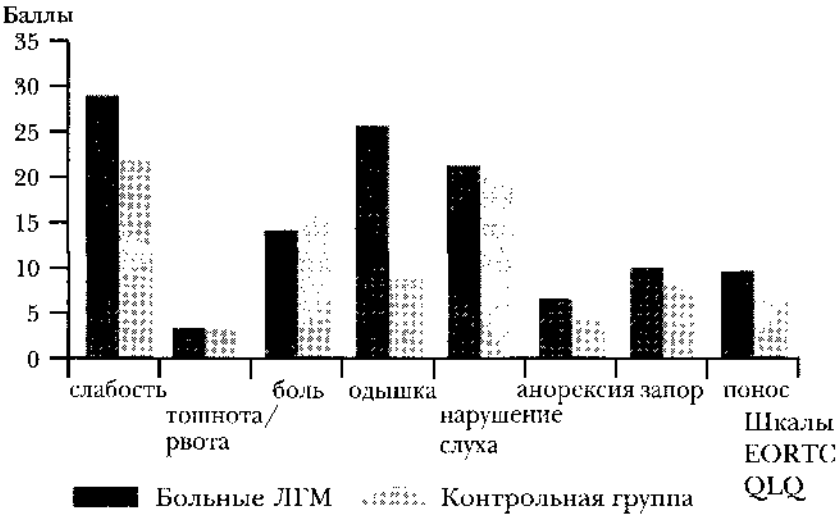


Рис. 7. *Показатели качества жизни больных лимфогранулематозом и контрольной группы (шкалы симптоматики опросника EORTC QLQ C–30) [Joly F. et al., 1996]*

Проведенное исследование показало, что параметры КЖ практически по всем шкалам опросника EORTC QLQ C–30 отличаются в худшую сторону у пациентов, перенесших ЛГМ, в сравнении со здоровыми людьми. Причем, у лиц, перенесших ЛГМ, физическое, психологическое и социальное функционирование значительно ниже, чем в группе здоровых людей. Наибольшие различия наблюдали по шкалам симптоматики. Так, в группе пациентов, перенесших ЛГМ, была более выражена одышка и слабость.

Анализ результатов обсуждаемого протокола, а также многочисленных исследований, посвященных данной проблеме, позволяет сделать ряд принципиальных заключений:

- излечение больного от опухоли не является эквивалентом его выздоровления, т.е. полного восстановления параметров его физического, психологического и социального функционирования, нарушенных вследствие болезни и лечения;
- традиционных клинических, лабораторных и инструментальных тестов недостаточно для того, чтобы верифицировать полное выздоровление пациента;

■ наряду с традиционными клиническими, лабораторными и инструментальными исследованиями при верификации полноты ремиссии и/или излечения пациента необходима оценка параметров качества его жизни.

1.9. Индивидуальный мониторинг показателей качества жизни

В исследовании КЖ, наряду с групповыми значениями шкал КЖ, несомненно, высокую ценность имеют и данные индивидуального мониторинга показателей КЖ. В этом контексте представляют интерес результаты индивидуального мониторинга КЖ у больных рассеянным склерозом (РС) после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТСКК) [10].

В 1999 и 2000 гг. в Центре трансплантации костного мозга Военно-медицинской академии четырем больным с различными формами РС была проведена ТСКК. Оценку КЖ проводили с помощью двух опросников: FACT-BMT и FAMS. FACT-BMT — основной опросник, применяющийся у больных после миелотрансплантации; FAMS — специальный опросник КЖ для больных РС.

В соответствии с протоколом исследования показатели КЖ изучались в следующих точках:

- до ТСКК;
- при выписке;
- через 3, 6, 9, 12 месяцев после ТСКК;
- далее каждые 6 месяцев.

На рисунке 8 представлены уникальные данные, отражающие динамику показателей КЖ больной Ф. в течение 2,5 лет после ТСКК. До операции большинство показателей КЖ были достаточно низкими:

- физическое благополучие — 14 баллов (максимально возможное количество баллов 28);
- социально-семейное благополучие — 3 балла (максимально возможное количество баллов 28);
- благополучие в повседневной жизни — 10 баллов (максимально возможное количество баллов 24);

- шкала симптомов ТКМ — 11 баллов (максимально возможное количество баллов 36);
- общая шкала КЖ — 59 баллов (максимально возможное количество баллов 140).

При выписке было отмечено снижение показателей социально-семейного благополучия (0 баллов) и благополучия в повседневной жизни (3 балла), а также общего КЖ (55 баллов). Через 3 месяца эти показатели достигли предоперационного уровня, и в дальнейшем происходило их постепенное улучшение. Наиболее выраженное улучшение показателей КЖ в сравнении с предоперационным уровнем было зарегистрировано через 1 год после ТСКК:

- физическое благополучие — 26 баллов;
- социально-семейное благополучие — 16 баллов;
- эмоциональное благополучие — 21 балл;
- благополучие в повседневной жизни — 12 баллов;
- шкала симптомов ТКМ — 26 баллов;
- общая шкала КЖ — 101 балл.

В дальнейшем, при обследовании больной через 1,5, 2,0 и 2,5 года после ТСКК показатели большинства шкал оставались стабильно высокими, а показатель шкалы благополучия в повседневной жизни стал еще выше, чем был через год после операции (16 баллов в сравнении с 12 баллами).

Уместно отметить, что EDSS (Expanded Disability Status Scale), основной стандартный показатель функциональной активности больных при РС, в течение 2,5 лет после операции у больной изменился весьма незначительно (с 5 до 4,5 баллов). Рисунки 9, 10 и 11, на которых совмещена динамика показателей КЖ (шкалы физического, социально-семейного благополучия и общего КЖ) и EDSS, убедительно демонстрируют, что показатели КЖ являются более чувствительными и информативными параметрами изменения функциональной активности больной после ТСКК, чем EDSS.

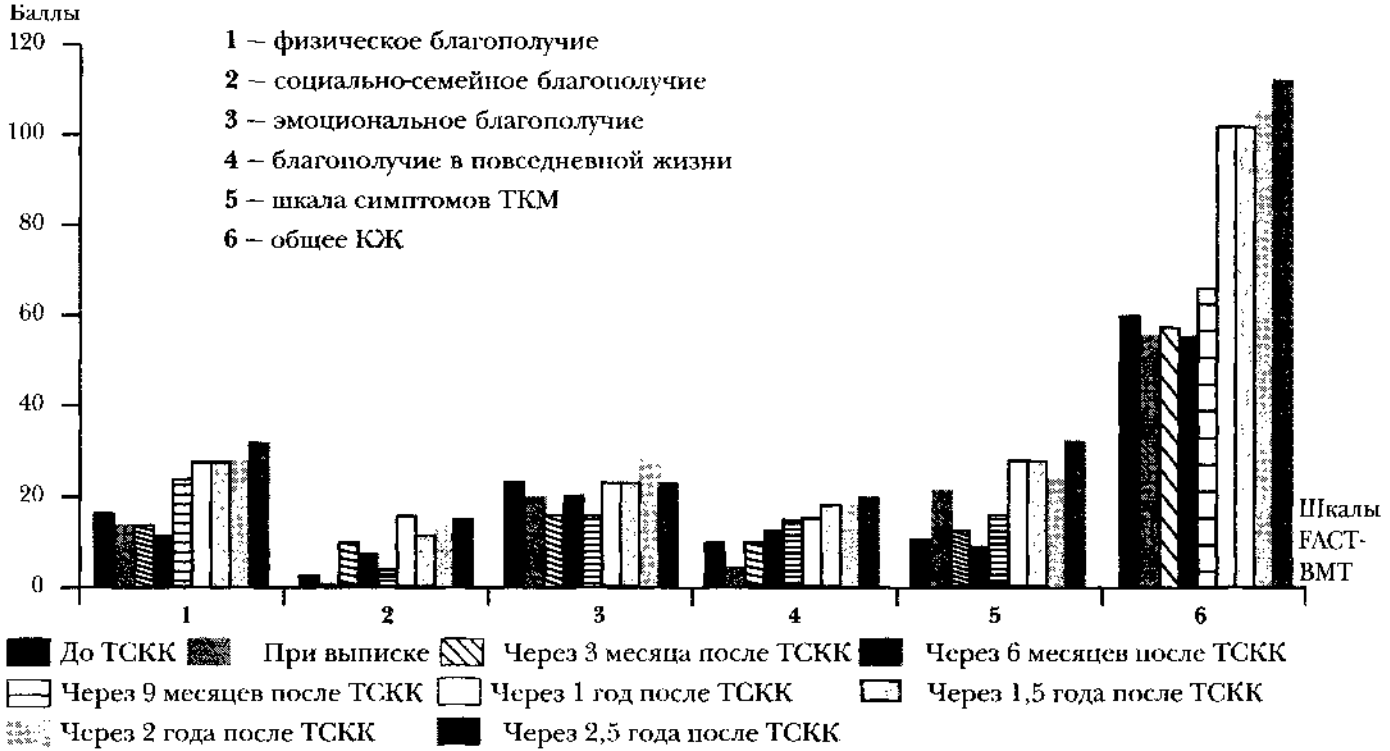


Рис. 8. *Динамика показателей качества жизни больной Ф. в течение 2,5 лет после ТСКК (опросник FACT-BMT) [данные МЦИКЖ, 2002]*

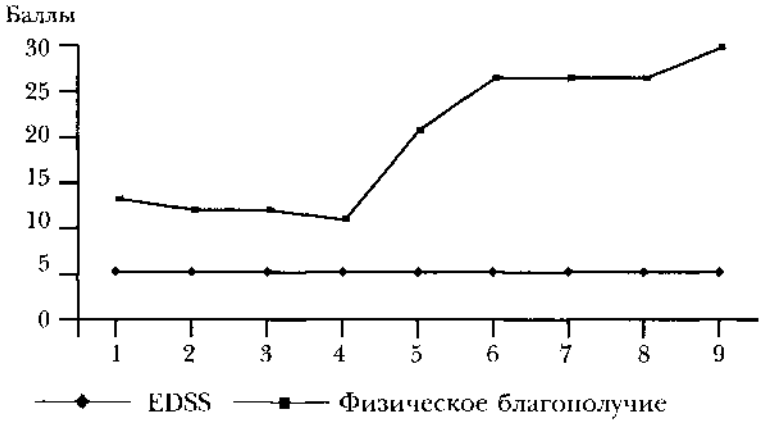


Рис. 9. *Динамика показателей шкалы «физическое благополучие» и EDSS у больной Ф. после ТСКК (опросник FACT-BMT) [данные МЦИКЖ, 2002]*

1 – до ТСКК, **2** – при выписке, **3** – через 3 месяца после ТСКК, **4** – через 6 месяцев после ТСКК, **5** – через 9 месяцев после ТСКК, **6** – через 1 год после ТСКК, **7** – через 1,5 года после ТСКК, **8** – через 2 года после ТСКК, **9** – через 2,5 года после ТСКК

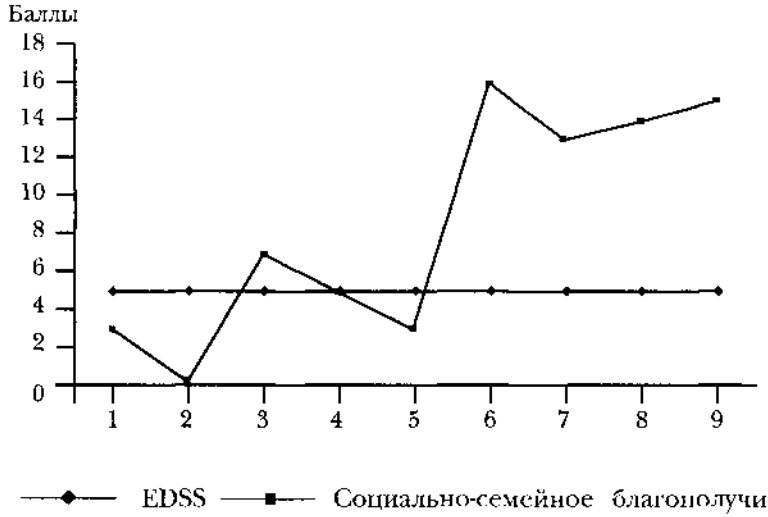
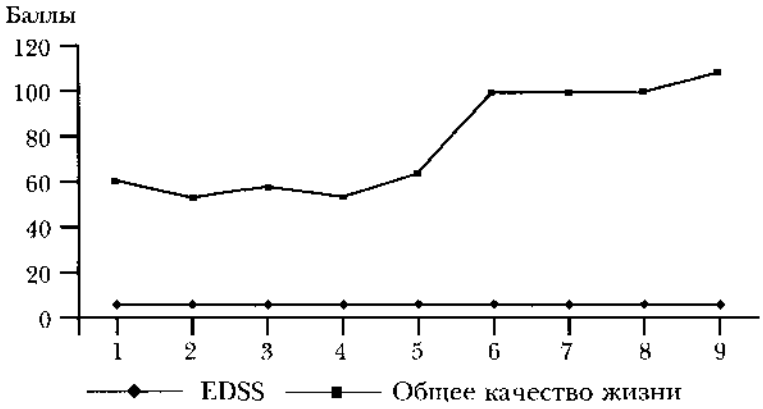


Рис. 10. *Динамика показателей шкалы «социально-семейное благополучие» и EDSS у больной Ф. после ТСКК (опросник FACT-BMT) [данные МЦИКЖ, 2002]*



1 – до ТСКК, **2** – при выписке, **3** – через 3 месяца после ТСКК, **4** – через 6 месяцев после ТСКК, **5** – через 9 месяцев после ТСКК, **6** – через 1 год после ТСКК, **7** – через 1,5 года после ТСКК, **8** – через 2 года после ТСКК, **9** – через 2,5 года после ТСКК

Рис. 11. *Динамика показателей шкалы «общее КЖ» и EDSS у больной Ф. после ТСКК (опросник FACT-BMT) [данные МЦИКЖ, 2002]*

Данные мониторинга КЖ у других больных представлены в главе 10 «Исследование качества жизни в трансплантологии». Обобщая данные индивидуального мониторинга КЖ больных РС, получивших лечение по программе высокодозной иммуносупрессивной терапии с ТСКК, были сделаны следующие выводы.

1. ТСКК улучшает КЖ больных РС.

2. Каждый из показателей КЖ больных РС после ТСКК имеет индивидуальную динамику, зависящую от времени после проведения операции и особенностей течения заболевания у конкретного пациента.

3. Метод исследования КЖ является более чувствительным и надежным инструментом оценки эффективности операции, чем стандартный показатель функциональной активности (EDSS).

4. При оценке эффективности ТСКК у больных РС, наряду с определением EDSS, целесообразно проводить исследование показателей КЖ.

5. Опросник FAMS является наиболее чувствительным и информативным инструментом оценки КЖ у больных РС после ТСКК.

Таким образом, оценка индивидуальных изменений КЖ целесообразна у различных категорий больных, так как изменения КЖ могут быть более чувствительными к изменениям состояния больного, чем традиционные клинико-лабораторные и инструментальные показатели.

1.10. Резюме

В заключении этой главы следует выделить следующие положения.

1. Метод исследования КЖ — важный компонент современных клинических исследований и клинической практики.

2. Информация о субъективных переживаниях больного, выраженная врачом, недостаточна для принятия ряда важных клинических решений.

3. Субъективные переживания больного должен выражать сам больной.

4. Исследование КЖ — принципиально новый метод, позволяющий изучать многоплановую картину субъективных переживаний больного, вызванных болезнью.

5. Методология исследования КЖ открывает уникальные возможности измерения ключевых составляющих здоровья человека: физического, психологического и социального функционирования.

6. Интегральная информация о физическом, психологическом, духовном и социальном аспектах заболевания позволяет:

- получить представление об общих закономерностях реакции больного на патологический процесс;
- выявить индивидуальные особенности реакции пациента на заболевание;
- оценить эффективность лечения у конкретного больного по данным индивидуального мониторинга и использовать эти данные для коррекции программы лечения.

Глава 2

Методология исследования качества жизни

2.1. Основы методологии исследования качества жизни

Исследование КЖ невозможно без знания всех особенностей методологии и строгого ее соблюдения при проведении исследования. Методология исследования КЖ является многокомпонентной и включает в себя следующие основные составляющие:

- Разработка протокола исследования.
- Выбор инструмента исследования.
- Обследование больных.
- Сбор данных.
- Формирование базы данных.
- Шкалирование данных опросника.
- Статистическая обработка данных.
- Анализ и интерпретация результатов.

2.1.1. Разработка протокола исследования

Протокол исследований КЖ — документ, который разрабатывается до начала проведения исследования и не меняется по его ходу. Требования и процедуры, изложенные в протоколе исследования, являются обязательными для всех исполнителей и могут быть изменены лишь с согласия руководителя исследования.

Требования к разработке протокола исследования и основные составляющие протокола изложены в разделе 2.2. «Принципы построения протокола исследования качества жизни».

2.1.2. Выбор инструмента исследования

Правильный выбор инструмента исследования — основа методологии исследования КЖ. Имеется несколько классификаций инструментов исследования КЖ:

В зависимости от области применения опросники делятся на группы.

1. Общие опросники (для детей и взрослых).
2. Специальные опросники:

- по областям медицины (онкология, неврология, ревматология и т.д.)
- по нозологии (рак молочной железы, язвенная болезнь, ревматоидный артрит и т.д.)
- опросники, специфичные для определенного состояния.

В зависимости от структуры, имеются:

- профильные опросники — несколько цифровых значений, которые представляют собой профиль, сформированный значениями нескольких шкал;
- индексы — единое цифровое значение.

К наиболее распространенным *общим опросникам* относятся:

- EUROQOL — EuroQOL Group,
- MOS— SF 36 (Medical Outcomes Study-Short Form),
- Quality of Well-Being Index,
- Sickness Impact Profile,
- Nottingham Health Profile,
- Quality of Life Index,
- Child Health Questionnaire,
- PedsQL.

Общие опросники предназначены для оценки КЖ как здоровых, так и больных независимо от заболевания. Первые шесть из вышеприведенных опросников могут быть использованы у взрослых независимо от состояния их здоровья.

Два последних опросника применяют для оценки КЖ детей (младше 18 лет) также независимо от состояния их здоровья [114, 195]. Одной из важных особенностей оценки КЖ у детей является участие в процедуре исследования ребенка и родителей. Родители заполняют специальную форму опросника. Еще одной особенностью исследования КЖ у детей является наличие модулей опросников по возрастам.

Опросник MOS SF–36 является наиболее распространенным общим опросником изучения КЖ, широко применяющимся как в популяционных, так и в специальных исследованиях КЖ [202]. Он состоит из 36 вопросов и включает 8 шкал (табл. 3). Ответы на вопросы выражают в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов шкалы соответствует более высокому уровню КЖ.

Шкалы опросника SF–36

Условное обозначение	Название шкалы	Компонент здоровья
ФФ	Физическое функционирование	Физический
РФФ	Ролевое физическое функционирование	
Б	Боль	
ОЗ	Общее здоровье	
Ж	Жизнеспособность	Психологический
СФ	Социальное функционирование	
РЭФ	Ролевое эмоциональное функционирование	
ПЗ	Психологическое здоровье	

Во многих разделах медицины разработаны специальные опросники оценки КЖ.

Методология исследования КЖ предполагает применение стандартизированных опросников. В международной практике используют стандартизированные опросники, апробированные в клинических исследованиях и клинической практике [28, 29, 42, 48, 53, 152, 155].

К опросникам оценки КЖ предъявляют следующие требования:

- многомерность,
- простота и краткость,
- приемлемость,
- применимость в различных языковых и социальных культурах.

К важным характеристикам опросника относят его психометрические свойства.

Надежность — степень, с которой оцениваемая в баллах переменная отражает истинный балл, т.е. точность измерения.

Валидность (достоверность) — способность опросника достоверно измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена.

Чувствительность — способность опросника выявлять изменение показателей КЖ (например, в процессе лечения больного) в соответствии с возможными изменениями в состоянии респондента.

Корректное применение опросников КЖ возможно, если используемый инструмент отвечает вышеуказанным требованиям.

Каким образом использовать стандартизированный опросник в другой этнолингвистической среде? Применение стандартизированного опросника КЖ возможно после проведения его культурной и языковой адаптации и валидации.

2.1.3. Культурная и языковая адаптация опросника

Культурная и языковая адаптация опросника — это многоступенчатый процесс создания эквивалентного оригиналу инструмента на русском языке с учетом этнолингвистических особенностей популяции. Она осуществляется в строгом соответствии с международным стандартом и требует участия специалистов и пациентов. Качество проведения культурной и языковой адаптации в конечном итоге определяет психометрические свойства инструмента.

Процесс культурной и языковой адаптации включает в себя следующие этапы.

1. Два прямых независимых перевода, выполненных носителями языка, на который переводится опросник.
2. Оценка экспертным комитетом, состоящим из носителей языка, на который переводится опросник.
3. Два обратных независимых перевода, выполненных носителями языка оригинала опросника.
4. Создание промежуточной версии опросника.
5. Оценка экспертным комитетом и создание предварительной версии опросника для пилотного исследования.
6. Пилотное исследование — интервьюирование больных, целью которого является не столько оценка КЖ больных с использованием этого опросника сколько опрос мнения больных относительно вопросов опросника и их пожеланий по более корректной и точной формулировке вопросов.

2.1.4. Валидация опросника

Валидация — это проверка психометрических свойств опросника. Процедура валидации опросника включает в себя следующие этапы:

- оценка надежности,
- оценка валидности,
- оценка чувствительности.

Надежность опросника может быть определена следующими способами:

- оценка внутреннего постоянства (определение коэффициента Кронбаха),
- оценка воспроизводимости (метод test-retest).

Имеются следующие виды валидности:

- внешняя;
- содержательная;
- конструктивная (анализ факторной структуры опросника, оценка дискриминантной и конвергентной валидности методами «известных групп» и путем оценки корреляционных взаимосвязей);
- критериальная (сравнение с «золотым стандартом», оценка прогностической валидности).

Оценка чувствительности опросника (на достаточной выборке) разделяется на определение собственно чувствительности (sensitivity), т.е. рассчитываются предсказуемые различия КЖ в разных исследуемых группах и чувствительности к предсказуемым изменениям КЖ у одних и тех же больных (responsiveness).

Ниже представлены этапы культурной и языковой адаптации и валидации французской версии специального опросника AIMS–2, проведенного экспертами французской группы исследования качества жизни в ревматологии [93].

1. Перевод:

- прямой,
- обратный,
- оценка предварительной версии экспертным комитетом.

2. Оценка валидности:

- конструктивная валидность: оценивали факторную структуру опросника (метод факторного анализа);
- конвергентная валидность: оценивали коэффициенты корреляции баллов КЖ с клиническими и лабораторными показателями (суставной счет, оценка боли по VAS, продолжительность утренней скованности, СОЭ).

3. Оценка надежности:

- метод тест-ретест,
- коэффициент Кронбаха α.

4. Определение чувствительности:

- оценка показателей через 12 и 24 недели лечения метотрексатом,
- вычисление стандартизированных баллов,
- метод парных сравнений.

Разработка опросника оценки КЖ — трудоемкий и длительный процесс, который следует проводить в соответствии с международными рекомендациями. В таблице 4 представлена последовательность этапов при создании опросника оценки КЖ [39].

Таблица 4

Этапы разработки общего или специального опросника для изучения качества жизни [Borgaonkar E., Irvine E.J., 2000]

Этапы	Метод
Разработка вопросов	Определение всех возможных особенностей конкретного заболевания: · обзор литературы, · опрос больных данным заболеванием, · экспертная оценка.
Сокращение перечня вопросов	Сокращение числа вопросов до их оптимального количества с сохранением следующих: · вопросы, которые наиболее часто повторяются, · вопросы, представляющие наибольшую важность, · вопросы, выделенные при помощи факторного анализа.

Продолжение таблицы 4

Этапы	Метод
Предварительное тестирование	Обеспечение ясного значения, четкого понимания и пригодности.
Оценка психометрических характеристик	Определение: валидности, надежности, чувствительности.
Культурная адаптация	· Независимый двойной перевод. · Гармонизация вопросов. · Предварительное тестирование и оценка психометрических характеристик.

Создание опросника MOS SF–36 является примером сложности и длительности этой процедуры. Опросник SF–36 был разработан на основании крупного исследования Medical Outcomes Study (MOS), проведенного в США в 80-х годах прошлого столетия [202]. Опросник, включенный в исследование, был составлен в основном из вопросов стандартизированных инструментов с хорошими психометрическими свойствами, таких как General Psychological Well-Being Inventory, Health Perceptions Questionnaire и других. В результате исследования были сформулированы 40 составляющих здоровья и создан опросник, состоящий из 149 вопросов (149-item Functioning and Well-Being Profile). Этот 149-пунктовой опросник явился источником для создания SF–36. На следующем этапе были отобраны 8 составляющих здоровья (в дальнейшем они составили 8 шкал опросника SF–36). Было показано, что они наиболее часто измеряются в популяционных исследованиях и более всего подвергаются влиянию заболевания и лечения. На основании 8 составляющих здоровья была разработана «экспериментальная» версия опросника. Проведение дальнейших исследований позволило создать «стандартную» версию опросника SF–36, включающую 36 вопросов.

2.1.5. Обследование больных

Обследование больных, проводимое в рамках протокола исследования КЖ, включает два компонента.

- Заполнение опросника (опросников) больными.
- Заполнение клинических карт исследователем.

Клиническая карта разрабатывается для каждого протокола исследования КЖ отдельно. При заполнении клинических карт целесообразно соблюдать следующие требования:

- карта заполняется лично исследователем;
- время заполнения клинической карты исследователем и опросника больным должно совпадать;
- клинические карты должны содержать исчерпывающие и достоверные данные о больном.

При планировании обследования больного следует обратить внимание на ряд положений:

1. Информативность — данные о больном должны быть наиболее информативны для запланированного исследования.

2. Полнота — не должно быть пропущенных данных.

3. Селективность — в клинической карте не должно быть лишних данных, не отвечающих целям и задачам исследования.

Следует избегать избыточности в сборе данных, уделяя при этом большое внимание качеству информации.

2.1.6. Этические и психологические аспекты сбора данных

При проведении исследования КЖ необходимо придерживаться ряда правил, среди которых наиболее важными являются следующие.

1. Соблюдение принципов врачебной этики и деонтологии.

2. Создание благоприятной психологической атмосферы при общении с больным.

3. Доступное изложение респонденту содержания задач и обоснование важности исследования.

4. Помощь респонденту в объяснении вопросов и правил заполнения анкеты.

5. Соблюдение права респондента на независимость в определении объема и характера предоставляемой им информации.

Невыполнение этих условий может привести к ухудшению качества ответов на вопросы или к отказу больных от участия в исследовании.

Следует отметить основные положения, реализация которых важна при организации сбора материала.

1. Согласие больного на обследование.

2. Непрерывность и регулярность.

3. Контроль полноты и качества заполнения опросников и клинических карт.

4. Ведение стационарной базы данных.

5. Строгое соблюдение условий дизайна протокола исследования.

2.1.7. Формирование базы данных

Формирование базы данных включает в себя, помимо создания структурированного хранилища, занесение исходных данных в электронные таблицы. Затем данные из таблиц помещают в собственно базу данных, написанную на языке какой-либо системы управления базой данных (СУБД). Создание базы данных в профессиональных редакторах позволяет быстро и эффективно осуществлять занесение, отбор и сортировку практически любого объема информации.

При создании базы данных следует соблюдать следующие требования.

- База данных должна иметь возможность надежной и устойчивой работы в распространенной и легкодоступной среде операционных систем, таких как MS Windows или клоны DOS. Использование СУБД, ориентированных на работу в иных средах (клоны Unix и Linux, OS/2), также возможно, но при этом следует учитывать проблему совместимости и масштабирования БД. Вероятно, в современных условиях целесообразным является создание баз данных на основе web-технологий, что позволяет ведение БД на удаленном сервере независимо от платформы клиента.
- База данных должна быть проста в использовании. Следует предусмотреть возможность не только добавления, но и редактирования записей пользователем среднего уровня квалификации (под контролем администратора БД).

2.1.8. Шкалирование данных опросника

Шкалирование (перекодировка) данных опросника — процедура пересчета необработанных данных опросника в баллы КЖ по шкалам опросника.

Шкалирование проводится по защищенным авторским правом процедурам, которые предоставляют непосредственно авторы опросника. Нередко при этом используют оригинальное программное обеспечение.

2.1.9. Статистическая обработка данных исследования качества жизни

Исследование КЖ является частным случаем клинических исследований и нередко проводится как их составная часть. Следовательно, при изучении КЖ следует применять соответствующий математический аппарат.

Статистический анализ в исследованиях КЖ можно условно подразделить на две части, первая из которых специфична именно для исследований КЖ и применяется главным образом на этапе создания и валидации опросника, вторая же является более общей и используется не только при оценке КЖ, но и в любых биомедицинских исследованиях.

К специфичным при разработке и валидации опросников КЖ относят методы анализа надежности, такие как вычисление коэффициента Кронбаха α и split-half анализ, вычисление межшкальных корреляций и другие. Методы факторного анализа, используемые для валидации опросников, также имеют свои особенности (в частности, подготовка данных).

Методы статистического анализа, используемые для обработки и последующей интерпретации данных, получаемых в ходе исследований КЖ, также имеют ряд особенностей. Так, например, некоторую сложность представляет вопрос о том, с каким типом данных мы имеем дело — с качественными или количественными? В ряде опросников необработанные ответы на вопросы (т.е. не прошедшие процедуру шкалирования) являются качественными, тогда как после шкалирования они становятся количественными, вследствие чего методы анализа необработанных и обработанных данных могут быть принципиально различны.

К другой проблеме можно отнести определение типа выборок — связанные (одни и те же больные, опрошенные несколько раз) или несвязанные (исследуемая выборка в сравнении с контрольной группой). В неясных случаях (например,

дети и их родители) необходимо доказывать наличие или отсутствие связей между выборками, как правило, вычисляя степень и достоверность корреляций между ними. Во всех случаях перед началом статистического анализа необходимо проводить тестирование выборок на наличие или отсутствие нормального распределения (частотная гистограмма, тест Шапиро-Уилка, тест Колмогорова).

Выбор статистических критериев, используемых для проверки гипотез о достоверности различий между средними значениями выборок, зависит от характера и количества выборок, а также от характера распределения выборок, равенства дисперсий и т.д. Анализ связей между исследуемыми выборками следует проводить также с использованием подходящих для каждого случая методов.

Выбор статистических критериев, используемых для проверки гипотез о достоверности различий между средними значениями выборок, зависит от характера и количества выборок, а также от характера распределения выборок.

В случае принадлежности выборки к нормальному распределению целесообразно использование t-критерия Стьюдента для парных сравнений, либо тестов Бонферрони, Ньюмена-Кейлса, Даннетта — для множественных сравнений; также в ряде случаев допустимо использование методов дисперсионного анализа ANOVA.

Для анализа выборок, характеризующихся распределением, отличным от нормального, необходимо использовать непараметрические методы (Вилкоксона, Манн-Уитни, Фридмана, Крускалла-Уоллиса, Колмогорова-Смирнова и т.п.).

Анализ связей между исследуемыми выборками следует проводить также с использованием подходящих для каждого случая методов. Коэффициент корреляции Пирсона можно использовать только, если выборки подчиняются законам нормального распределения и представляют собой набор количественных непрерывных величин. Для анализа ненормально распределенных выборок используют метод Спирмана, если же данные являются качественными, применяется коэффициент соответствия Кендалла.

Основной проблемой статистического анализа в исследованиях КЖ является обработка пропущенных данных. Выде-

ляют пропущенные ответы на вопросы и группы ответов, пропущенные вследствие нежелания больного на них отвечать, либо по причине невнимательности больного и исследователя, а также пропущенные точки обследования (целые опросники) вследствие отказа больного от дальнейшего участия в исследовании, неаккуратности исследователя либо смерти больного. Для решения этих проблем существуют специальные методы обработки данных.

При оценке результатов статистического анализа необходимо помнить о том, что отсутствие достоверности различия выборок ($p>0,05$) не является подтверждением отсутствия таковых различий между исследуемыми выборками по каким-либо другим показателям. Также надо помнить о том, что корреляционная связь не является причинно-следственной, т.е. если признак **x** имеет сильную положительную ($r=0,9$) и достоверную ($p<0,01$) корреляцию с признаком **y**, то нельзя делать заключение о том, что **y** зависит от **x** или наоборот. Возможно, что **x** и **y** изменяются вследствие действия неизвестного фактора **z**.

Таким образом, при проведении статистического анализа и интерпретации данных КЖ наиболее сложными аспектами являются следующие:

- отсутствие данных в опросниках (случайные и неслучайные пропуски);
- лонгитюдность исследования КЖ, т.е. оценка КЖ проводится многократно в течение некоторого промежутка времени (в ходе исследования некоторые больные по тем или иным причинам выпадают из поля зрения исследователей);
- многокомпонентность категории качество жизни, т.е. наличие ряда параметров КЖ, которые коррелируют с большим количеством факторов, не всегда подлежащих учету и анализу.

2.1.10. Анализ и интерпретация результатов исследования качества жизни

При анализе и интерпретации результатов исследования КЖ необходимо учитывать:

- многокомпонентность категории качество жизни;
- необходимость интеграции показателей КЖ и клинических данных;

- неполное соответствие статистической и клинической значимости результатов исследования;
- зависимость полученных результатов от постановки задачи, инструмента исследования и методов статистического анализа.

Особое внимание при анализе и интерпретации результатов следует уделять их клинической значимости. Статистически значимые отличия показателей КЖ не являются априори клинически значимыми. Какое статистически значимое отличие данных КЖ считать клинически значимым?

Минимальное клинически значимое отличие может быть определено как «наименьшая разница в значениях по шкале качества жизни, которая воспринимается пациентом как существенная и которая может определять изменение в программе лечения пациента» [107]. Для некоторых опросников существуют определенные градации клинической значимости [107, 144, 146], однако в ряде случаев следует разрабатывать такие градации отдельно, в зависимости от характера выборки и получаемых данных.

Таким образом, на этапе анализа и интерпретации результатов необходимо тесное взаимодействие и участие исследователей КЖ, клиницистов и специалистов по биостатистике.

2.1.11. Резюме

В заключении следует отметить, что исследование КЖ может быть корректным и информативным, если в его основу положена стандартная международная методология исследования КЖ. Методически грамотное исследование КЖ возможно при соблюдении следующих условий:

1. Наличие протокола исследования.
2. Наличие апробированной национальной версии опросника.
3. Наличие подготовленного исследователя.
4. Наличие коллектива, осуществляющего ведение базы данных, шкалирование опросника и статистическую обработку результатов.

2.2. Принципы построения протокола исследования качества жизни

Исследование КЖ должно проводиться в строгом соответствии с протоколом. Протокол — сводный документ, включающий перечень требований и информационных материалов, обеспечивающих полноценное выполнение запланированного исследования. Протокол исследования КЖ должен включать следующие разделы.

- Цели и задачи исследования.
- Критерии включения больных.
- Дизайн исследования.
- Карта клинического обследования больного.
- Описание инструмента исследования.
- Объем выборки.
- Рандомизация.
- Пакет биостатистики.
- Инструкция для участников исследования.
- Информированное согласие.
- Таблицы учета данных.

Цели и задачи исследования

От правильной постановки целей и задач во многом зависит результат исследования. Цели и задачи должны быть четко сформулированы. Их содержание полностью определяет построение дизайна и разработку всех остальных разделов протокола.

Критерии включения больных

Формирование выборки больных необходимо проводить в соответствии с целями и задачами протокола, учетом специфики методологии исследования КЖ и биостатистических подходов. Точно и конкретно сформулированные критерии отбора пациентов являются важным этапом в разработке протокола.

В критериях включения в протокол, как правило, должна быть отражена информация о возрастных и половых характеристиках выборки, определены вид изучаемой патологии и допустимость наличия сопутствующих заболеваний с указанием степени тяжести функциональных нарушений, явля-

ющихся противопоказанием к включению пациента в исследование. К существенным критериям относятся данные о длительности заболевания и характере его течения, методах лечения на предшествующих этапах оказания медицинской помощи, видах поддерживающей терапии. В ряде случаев важными являются этнолингвистические, религиозные, социальные и др. критерии.

Необходимо учитывать ограничения применяемого инструмента оценки КЖ. Нельзя включать в исследование больных, чей возраст или иные данные не соответствуют типу опросника. Так, например, использование опросника SF–36 у лиц младше 14 лет недопустимо, т.к. данные в этом случае будут недостоверны.

Дизайн исследования

Дизайн исследования является структурно-логической схемой действий, обеспечивающих выполнение целей и задач протокола. Так, в наиболее часто выполняемых клинических исследованиях, посвященных оценке эффективности лечения, дизайн должен отражать следующие элементы.

1. Содержание программы лечения, включающее описание:

- вида лечения: хирургическое, консервативное, комбинированное и т.д.;
- ритма лечения: курсовое, циклическое, постоянное и т.д.;
- названий и дозировки применяемых лекарственных препаратов;
- последовательности применения методов лечения.

2. Описание пространственно-временного вектора и ритма исследования параметров КЖ.

Карта клинического обследования больного

· Карта клинического обследования больного должна содержать демографическую и клиническую характеристику больных, которая в дальнейшем будет использована для проведения корреляционного и факторного анализа.

· Клиническая карта не должна включать избыточную информацию, выходящую за рамки целей и задач протокола.

• По своей форме клиническая карта должна быть простой, функциональной и удобной для внесения информации в компьютерную базу данных.

Описание инструмента исследования

В этом разделе должна быть дана краткая характеристика опросника/опросников исследования КЖ. Следует указать характер и направленность опросника с акцентом на его применимость в данном исследовании. Отдельно следует привести результаты психометрического тестирования опросника и сведения о его валидации. Копии опросника/опросников должны быть включены в приложение к протоколу.

Опросники, не прошедшие все этапы психометрического тестирования для применения в данной этнолингвистической среде, не могут быть использованы в исследовании.

Объем выборки

Получение достоверной информации о параметрах КЖ обеспечивается достаточным объемом выборки. Определение объема выборки — это обязательный элемент протокола. В этом разделе необходимо указать следующее.

- Объем выборки.
- Метод расчета объема выборки и его обоснование.

Расчет объема выборки является обязательным, если оценка КЖ является основной задачей исследования. Если же изучение параметров КЖ является составным компонентом клинического исследования, необходимо определить объем выборки, достаточный для получения надежных результатов для оценки КЖ.

Основные способы расчета объема выборки для исследований КЖ такие же, как и при проведении клинических испытаний. Данный метод можно использовать при нормальном распределении признака, на основании которого производится расчет объема выборки.

Рандомизация

В протоколе должна быть детально описана процедура рандомизации в соответствии с требованиями стандартов GCP. Более подробно содержание и технология процесса рандомизации изложены в разделе 2.6. «Статистический анализ в исследовании качества жизни».

Пакет биостатистики

В протоколе должны быть идентифицированы статистические критерии и статистические методы в зависимости от целей и задач, а также характеристики предполагаемой выборки. Более подробно с возможностями статистической обработки информации при проведении исследования КЖ можно познакомиться в разделе 2.6. «Статистический анализ в исследовании качества жизни».

Инструкция для участников исследования

В протоколе следует указать, каким образом планируется заполнение опросников больными:

- в стационаре (в присутствии исследователя или самостоятельно);
- дома:
  - исследователь заполняет опросник методом интервьюирования больного по телефону;
  - больной заполняет опросник и высылает его по почте.

В протоколе должна содержаться инструкция для лиц, осуществляющих опрос больных. До начала исследования необходимо ознакомиться с содержанием инструкции. Инструкция должна содержать информацию о порядке и правилах организации исследования. В инструкции следует отразить следующие положения.

1. До начала исследования КЖ необходимо проинформировать больного о цели и методе исследования КЖ.

- Больному следует в доступной форме объяснить, для чего изучают КЖ, каким образом будет проходить исследование и как будет использована полученная информация.
- Больной должен понимать, что данные исследования помогут врачам получить дополнительную информацию о состоянии его здоровья и изменениях, происходящих в ходе лечения, и будут использованы в интересах лечения. На основании данных о КЖ больных будет оцениваться эффективность проводимой терапии, что позволит в целом разработать рекомендации по созданию оптимальной программы лечения больных с данной патологией.

2. Перед началом исследования больной должен подписать информированное согласие на участие в исследовании.

- Больному необходимо разъяснить, что он добровольно участвует в исследовании, обратив его внимание на то обстоятельство, что все сведения, предоставляемые им в ходе исследования, носят конфиденциальный характер и не будут донесены до третьих лиц, не причастных к исследованию.

3. Перед началом исследования больному необходимо объяснить структуру опросника и метод его заполнения, определить, как часто он должен заполнять опросник. Во всех случаях должен быть указан способ ведения опроса.

Ниже перечислены правила, которых следует придерживаться при проведении исследования КЖ и которые необходимо внести в инструкцию.

1. В каждой точке исследования необходимо заполнить клиническую карту с указанием даты и выдать больному опросник, выбранный в соответствии с задачами исследования, для заполнения.

2. Необходимо объяснить больному, как правильно заполнить опросник.

- Опросник должен быть заполнен по возможности полностью, не должно быть пропущенных ответов.
- В случае наличия пропусков в ответах врач должен выяснить причину наличия пропусков, так как ответ может быть пропущен больным случайно.
- Если больной затрудняется ответить на вопрос, то он может получить разъяснение у врача.
- Если больной осознанно не желает отвечать на какие-либо вопросы, необходимо сохранить за ним это право.
- В любом случае, во избежание получения искаженных результатов врач должен стремиться получать максимально заполненные опросники.

3. Врач, проводящий исследование КЖ, должен иметь график обследования больного и заранее планировать проведение опроса в соответствии с установленной схемой исследования (по точкам). Пропуск точек обследования ухудшает качество исследования.

В личной беседе с больными следует строго придерживаться норм врачебной этики и деонтологии, помнить о психологических особенностях каждого человека и максимально щадить психику пациента, проявлять тактичность, вежливость и внимание к каждому больному. От медицинского работника требуется краткое, лаконичное и доброжелательное разъяснение вопросов анкеты, вызвавших затруднения у больного.

Информированное согласие

Информированное согласие пациента на включение его в исследование — неотъемлемый элемент протокола.

Таблицы учета данных

Эффективное управление потоками информации при исследовании КЖ является важным элементом в реализации целей и задач протокола. К одному из наиболее простых и удобных в работе элементов относится ведение таблиц. С одной стороны, таблицы учета данных помогают осуществлять контроль качества исследования. С другой, ведение таблиц обеспечивает оперативное получение информации о причинах пропуска данных в опросниках, а также помогает участникам исследования планировать продолжение работы.

Ниже представлены примеры таблиц учета данных, которые могут быть модифицированы для конкретного исследования (табл. 5, 6).

Таблица 5

Контроль качества данных при исследовании качества жизни

Информация о больных	Точки обследования		
	1	2	3
Количество больных, заполнивших опросник			
Количество больных, отказавшихся заполнить опросник			
Причина отказа			

Таблица 6

Мониторинг данных при исследовании качества жизни

ФИО больного	Адрес и телефон	Диагноз	Схема лечения	Даты точек обследования			
				0	1	2	3
Иванов Иван Иванович	Ул. Строителей, д. 5, кв. 56 222-33-44	ЛГМ IIIB ст.	COPP-ABV	31/03/03	29/04/03	26/07/03	

2.3. Языковая и культурная адаптация опросника оценки качества жизни

Языковая и культурная адаптация опросников — это многоступенчатый процесс создания эквивалентного оригиналу инструмента на русском языке с учетом этнолингвистических особенностей популяции. Данный процесс характеризуется тем, что осуществляется не только силами специалистов, но требует также участия пациентов. Качество проведения данного этапа валидации определяет в дальнейшем психометрические свойства инструмента.

Цель адаптации заключается в создании эквивалентного оригиналу инструмента на русском языке с учетом этнолингвистических особенностей популяции. Для достижения этой цели необходимо решить следующие задачи.

1. Осуществить процедуру последовательных переводов опросника согласно международному стандарту.

2. Обеспечить эквивалентность оригинала и конечной версии опросника.

3. Адаптировать опросник к этнолингвистическим особенностям популяции.

Перевод и адаптация должны быть проведены так, чтобы инструмент соответствовал оригиналу по следующим параметрам:

- функциональная эквивалентность;
- структурная эквивалентность;
- операционная эквивалентность.

Функциональная эквивалентность — это соответствие значения вопросов. Например, если вопрос в оригинальной версии предназначен для оценки повседневной активности, то в процессе адаптации он не должен терять данное значение.

Структурная эквивалентность — это соответствие структуры шкал и способа ответа на вопросы. Например, если в оригинале используется шкала Ликерта, то при переводе не может быть произведена ее замена на цифровую оценочную шкалу.

Операционная эквивалентность — это соответствие способа получения информации. Например, если вопросы в оригинальной версии формулируются для интервьюирования пациента и используются обращения «Вы чувствуете», «Вас беспокоят», «Вам трудно», то при переводе они не заменяются утверждениями от первого лица («Я чувствую», «Меня беспокоят», «Мне трудно»).

2.3.1. Структура и алгоритм адаптации

Структура и алгоритм адаптации подробно изложены в зарубежных руководствах [38, 80]. В целом, все действия и мероприятия, осуществляемые с целью создания языковой версии, сводятся к трем направлениям:

- последовательный перевод;
- экспертиза перевода;
- совершенствование перевода.

Алгоритм проведения процедуры адаптации представлен на рис.12. Языковая версия опросника получает право на использование в международных исследованиях только при условии выполнения процедуры адаптации в соответствии с международными стандартами. Версия опросника признается легитимной только после представления результатов адаптации и валидации.

2.3.2. Этапы языковой и культурной адаптации

Языковая и культурная адаптация опросника включает несколько последовательных этапов. *Первый этап* заключается в прямом переводе опросника с языка-оригинала. На этом

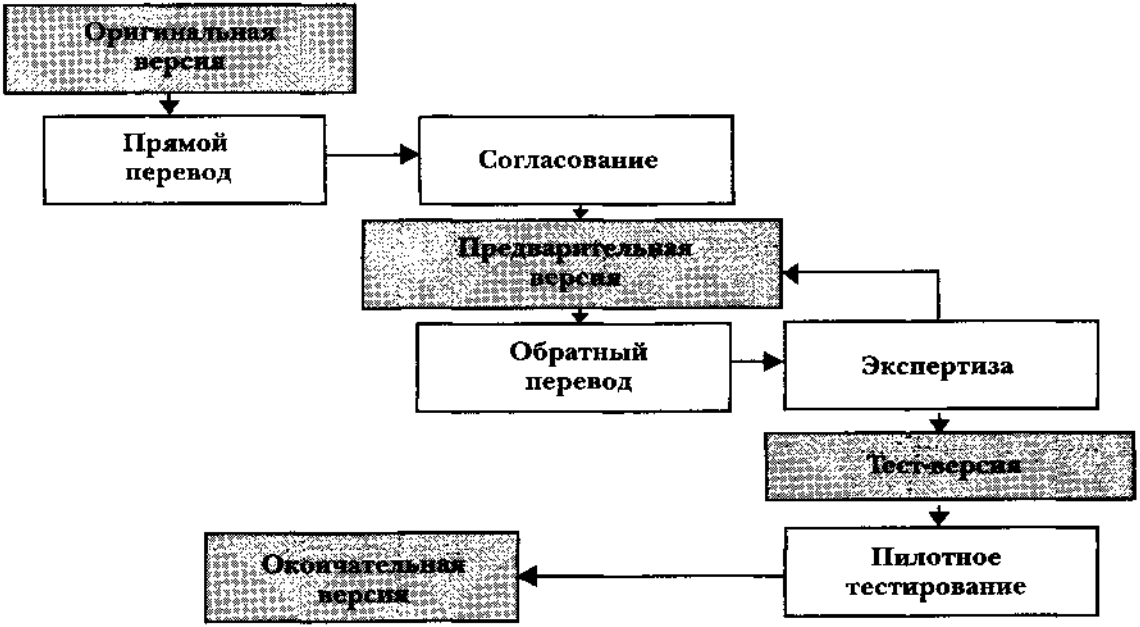


Рис. 12. Алгоритм проведения языковой и культурной адаптации

этапе осуществляется два независимых перевода оригинальной версии. На ***первом этапе*** адаптации опросника к переводчикам предъявляют следующие требования:

- являются носителями русского языка (2 человека);
- ранее не были знакомы с данным опросником;
- имеют знания в области медицины, здоровья, психологии;
- имеют высшее образование.

В этой связи уместно обратить внимание переводчиков на следующие практические моменты. При осуществлении перевода необходимо:

- использовать простой и понятный язык;
- не следует осуществлять дословный перевод;
- максимально точно передать смысл вопроса.

Второй этап называется согласованием. На этом этапе экспертным комитетом на основании двух прямых переводов создается предварительная версия опросника. На этапе согласования устраняют все расхождения и, если необходимо, осуществляют альтернативный перевод. В экспертный комитет также входит переводчик. Требования к переводчику на данном этапе следующие:

- носитель русского языка (1 человек);
- не участвовал в прямом переводе;
- знаком с данным опросником;
- имеет знания в области медицины, здоровья, психологии;
- имеет высшее образование.

Третий этап представляет собой обратный перевод. В качестве рабочего документа на этом этапе используется предварительная версия. В результате создаются два обратных перевода предварительной версии. На третьем этапе требования к переводчикам следующие:

- носители английского языка, бегло говорящие на русском языке (2 человека);
- не участвовали в предыдущих этапах;
- не знакомы с данным опросником;
- имеют знания в области медицины, здоровья, психологии;
- имеют высшее образование.

В практических рекомендациях переводчикам следует упомянуть о необходимости:

- использовать простой язык,
- стремиться к передаче смысла вопроса,
- перечислять все значения вопроса.

Четвертый этап называется экспертизой. Он проводится экспертным комитетом. Необходимо участие трех независимых экспертов, владеющих русским и английским языками (1 лингвист; 1 специалист в области медицины, здоровья, психологии; 1 координатор от группы разработчиков). Каждый эксперт осуществляет независимую оценку по предписанному протоколу. Если необходимо, осуществляется альтернативный перевод. На этом этапе также происходит орфографическое и грамматическое редактирование. В результате создается тест-версия.

После этого проводится пилотное тестирование или претестинг (***пятый этап***). Для пилотного исследования необходимо 30–100 человек. При этом должна быть обеспечена качественная репрезентативность выборки. Пилотное тестирование заключается в интервьюировании больных (или здоровых в зависимости от назначения опросника) и децентеринге опросника. Интервьюирование проводят с целью выяснения того, насколько вопросы опросника отвечают следующим критериям:

- правдоподобность,
- приемлемость,
- ясность.

После интервьюирования проводится децентеринг. Децентеринг — это внесение изменений в опросник по результатам интервьюирования.

Анализ результатов претестинга позволяет максимально приблизить концепцию опросника к культурным и языковым традициям и особенностям популяции [35, 38, 115].

2.3.3. Возможные ошибки при проведении адаптации

Некорректное проведение языковой и культурной адаптации, как правило, приводит к получению тест-версии, которая в дальнейшем оказывается неудовлетворительной по психометрическим свойствам. Следует отметить наиболее распространенные ошибки при проведении адаптации.

- Наличие прямого перевода и отсутствие обратного перевода.
- Участие одного из исполнителей прямого перевода в согласовании начальной версии.
- Участие одного и того же переводчика в прямом и обратном переводе.
- Участие переводчиков опросника в экспертизе.
- Стремление к дословному переводу без учета лингвистических традиций русского языка.
- Отсутствие проведения интервьюирования на этапе пилотного тестирования.
- Исключение/добавление и видоизменение шкал или вопросов.
- Проведение адаптации без участия разработчиков.

Таким образом, положения, которые необходимо соблюдать на этапе проведения адаптации опросников оценки КЖ, следующие.

1. Этап языковой и культурной адаптации является ключевым в процессе валидации опросников.
2. Качество проведения адаптации обусловливает психометрические свойства опросника.
3. Проведение адаптации должно осуществляться в соответствии с международными стандартами.

2.4. Психометрические свойства опросника оценки качества жизни

К психометрическим свойствам опросников оценки КЖ относят следующие:

- надежность,
- валидность,
- чувствительность к изменениям.

2.4.1. Надежность

Надежность опросника (reliability) — это способность опросника давать постоянные и точные измерения [44, 129, 142, 154, 155, 156]. Выделяют два вида надежности.

- Внутреннее постоянство (internal consistency reliability).
- Воспроизводимость (reproducibility).

Внутреннее постоянство опросника может быть оценено несколькими способами [44, 68]:

- коэффициент Кронбаха α,
- надежность Split-half ,
- надежность Inter-rater,
- коэффициенты межклассовых корреляций.

Из всех перечисленных способов оценки внутреннего постоянства опросника наиболее распространенным является вычисление коэффициента Кронбаха α.

Воспроизводимость оценивают методом тест-ретест (test-retest). Воспроизводимость характеризует временную стабильность (постоянство во времени), то есть степень корреляции между баллами при повторных оценках. Определение надежности методом тест-ретест заключается в установлении взаимосвязи между баллами, полученными при опросе одного и того же респондента (или группы) дважды (или чаще) через определенный интервал времени при отсутствии изменений в состоянии респондентов. При использовании метода тест-ретест на надежность опросника могут повлиять различные факторы, возникающие как в период времени между опросами, так и во время самих опросов (например: различные условия заполнения опросников при первом и повторных опросах; влияние самого опроса; специфические факторы, связанные с состоянием респондента; продолжительность периода между опросами и т.д.). Например, значения могут существенно измениться, если больной первый раз заполнил опросник при выраженной симптоматике, и при повторном визите к врачу, когда на фоне назначенного лечения симптоматика была купирована. В данном случае при оценке воспроизводимости будет получен низкий коэффициент корреляции, но так как не учтены факторы, влияющие на состояние респондента, это не означает, что опросник недостаточно надежен.

Для опросников оценки КЖ коэффициент Кронбаха α уровень надежности считают удовлетворительным, если его значение для групповых исследований больше или равно 0,70.

При оценке на индивидуальном уровне рекомендован более высокий показатель, равный 0,90 или выше.

2.4.2. Валидность

Валидность опросника (validity) — способность опросника достоверно измерять ту основную характеристику, которая в нем заложена. Существует несколько вариантов валидности, однако исследование каждого из них направлено на решение одной и той же задачи — оценки достоверности показателей шкал опросника [44, 129, 142, 154, 155, 156]. Существуют следующие виды валидности:

- внешняя,
- содержательная,
- критериальная (текущая и прогностическая),
- конструктивная (конвергентная и дискриминантная).

Оценка *внешней* валидности позволяет определить, охватывают ли вопросы опросника весь круг проблем, беспокоящих больных.

Содержательная валидность — это оценка «всесторонности» опросника, т.е. показатель того, насколько опросник (и каждый из его компонентов, шкал и пунктов) охватывает все аспекты того, что он должен измерить. Другими словами, соответствует ли содержание оцениваемой переменной характеристики тому названию, которое ей дано? Каждый пункт опросника по своей смысловой нагрузке должен соответствовать, по крайней мере, одному из заложенных в нем содержательных компонентов. Если это не так, то данный пункт (вопрос) не отвечает всем задачам шкалы, которую он формирует, или перечень задач, которые могла бы решить данная шкала, не является всесторонним. Каждая шкала опросника формируется из ряда вопросов, и их количество также должно отражать ценность данной шкалы в отношении к той характеристике, которую она измеряет [44, 154, 200].

Содержательную валидность оценивают тремя способами:

- анализ общепринятых подходов к изучению данной проблемы здоровья на основании литературных данных,

- экспертная оценка содержания опросника специалистами,
- оценка содержания опросника больными [154, 200].

Третий вид валидности — *критериальная* валидность. Существует два варианта критериальной валидности: текущая и прогностическая.

Текущая валидность изучается путем оценки корреляций шкал изучаемого опросника со шкалами других опросников, которые оценивают ту же самую характеристику. Сравнение проводится с так называемым «золотым стандартом» (шкалой или опросником, имеющим уже доказанные высокие психометрические свойства для конкретной группы больных). Текущая валидность определяет «заменяемость» шкалы, т.е. насколько возможна замена данной шкалой другой шкалы (аналогичной шкалы другого опросника), при этом определяют их корреляцию. Респондента опрашивают с помощью обеих шкал в одно и то же время. Как правило, оценку текущей валидности проводят при создании нового опросника, который является наиболее простым и наименее дорогостоящим и мог бы стать альтернативой уже существующему опроснику [44, 156].

Прогностическая валидность определяет, предсказывает ли настоящая оценка будущие изменения. В данном случае критериальные свойства остаются недоказанными до наступления определенной временной точки в будущем. Например, оценка прогностической валидности опросника SF-36 показала, что опросник может прогнозировать такие изменения, как потерю трудоспособности в течение одного года, использование медицинских ресурсов, депрессию, 5-летнюю выживаемость [203].

И, наконец, еще один вид валидности — *конструктивная* валидность. Оценка конструктивной валидности — это исследование того, насколько структура опросника позволяет достоверно измерить то, что он должен измерить. При оценке конструктивной валидности строятся определенные гипотезы, в основе которых лежат различные факторы (например, психологические, социальные факторы или клинические показатели). В процессе исследования эти теоретические пред-

положения подтверждают или опровергают. Если гипотеза не подтверждается, то могут возникнуть трудности валидации опросника или проблемы теоретического обоснования исследования [44, 154, 201].

Конструктивная валидность может быть конвергентной (convergent validity) или дискриминантной (discriminant validity), и при обоих вариантах она предполагает оценку взаимосвязи изучаемой шкалы с определенными характеристиками. При оценке конвергентной валидности результаты двух способов измерения одной характеристики должны коррелировать между собой. Дискриминантная валидность подразумевает, что результаты измерения различных характеристик не связаны между собой [52, 155].

Рассмотрим методы оценки конструктивной валидности. Одним из методов является факторный анализ. Этот метод обеспечивает экспериментальную проверку предполагаемой структуры опросника. Факторный анализ должен выявлять отдельные факторы в пределах структуры опросника. В процессе проведения факторного анализа определяют то, как пункты опросника распределяются по отношению к своим шкалам. Кроме того, факторный анализ должен показывать, что пункты шкалы относятся к своему фактору и тесно с ним коррелируют, при этом слабо коррелируя с другими факторами. Например, опросник SF–36 имеет двухкомпонентную структуру (физический и ментальный компонент), при этом пункты таких шкал, как физическое функционирование и боль, высоко коррелируют с физическим компонентом здоровья и имеют слабые корреляции с ментальным компонентом [203].

Другой метод — метод «известных групп». Респондентов распределяют на группы в зависимости от наличия или отсутствия у них какого-либо фактора. Высказывается наиболее вероятное предположение в отношении распределения у них данного фактора и проводится анализ взаимосвязей показателей в зависимости от изучаемого фактора. Наиболее наглядным и простым примером является изучение показателей КЖ в зависимости от возраста: в многочисленных популяционных исследованиях с использованием общих опросников высказывались предположения о достоверных от-

личиях показателей физического здоровья в различных возрастных группах. Во всех случаях эти предположения были подтверждены: респонденты старших возрастных групп имели показатели КЖ хуже, чем респонденты молодого возраста [201, 202, 203].

Еще одним способом оценки конструктивной валидности является оценка корреляций с внешними критериями (шкалами другого опросника, симптомами, клиническими или лабораторными показателями и т.д.). Например, шкала физического функционирования (Physical Functioning) опросника SF–36 должна иметь высокую корреляцию с подобной шкалой опросника NHP (Physical Activity Scale). При этом подтверждается конвергентная валидность. Та же шкала (Physical Functioning, SF–36) должна иметь низкую корреляцию со шкалой Emotional Reactions опросника NHP. Это сравнение является примером дискриминантной валидности [44, 203].

Оценка корреляций возможна и с симптомами (их характером, выраженностью) или с клиническими или лабораторными показателями. Например, можно ожидать, что количество болезненных суставов у больных РА тесно связано с физическим функционированием, а выраженность депрессии — с психологическим. Определение степени корреляции и оценка конвергентной или дискриминантной валидности приводит к подтверждению или опровержению гипотезы.

Среди всех перечисленных видов валидности наиболее часто на практике оценивают содержательную и конструктивную валидности, так как очень часто отсутствие «золотого стандарта» не позволяет оценить критериальную валидность.

2.4.3. Чувствительность

Чувствительность опросника (sensitivity to change) — это сенситивность опросника к изменениям, т.е. способность опросника давать достоверные изменения баллов КЖ в соответствии с изменениями в состоянии респондента (например, в процессе лечения больного). В англоязычной литературе также используют термин респонсивность, т.е. способность опросника «отвечать» на изменения (responsiveness).

При определении чувствительности важны следующие понятия [44, 154, 155, 156, 200]:

- величина эффекта (Effect Size) — разница показателей, разделенная на стандартное отклонение показателей всей выборки больных;
- стандартная процедура обработки баллов (Standard Response Mean) — разница показателей, разделенная на стандартное отклонение разницы показателей;
- метод парных сравнений — разница показателей, разделенная на стандартную ошибку разницы показателей;
- индекс Gyatt — разница показателей, разделенная на стандарное отклонение разницы показателей больных, находящихся в стабильном состоянии.

Термин «чувствительность» предполагает чувствительность опросника к клиническим изменениям. Например, ожидаемое время действия метотрексата составляет 12 недель, при этом в исследовании КЖ у больных РА, впервые получающих метотрексат, ожидается, что опросник должен давать статистически значимое улучшение баллов КЖ через 12 недель лечения.

В каких случаях следует оценивать психометрические свойства опросников оценки КЖ?

1. При создании нового опросника (но только после правильного выбора вопросов) необходимо провести:

- оценку надежности опросника:
  - определение внутреннего постоянства,
  - определение воспроизводимости;
- оценку валидности опросника:
  - оценку внешней валидности,
  - оценку содержательной валидности,
  - оценку конструктивной валидности опросника с подтверждением его факторной структуры,
  - оценку дискриминантной и конвергентной валидности методами «известных групп» и путем оценки корреляционных взаимосвязей,

- оценку критериальной валидности опросника (сравнить опросник с «золотым стандартом» при его наличии);

• оценку чувствительности опросника на достаточной выборке.

2. При использовании зарубежного опросника обязательна проверка психометрических свойств, но только после проведения культурной и языковой адаптации и оценки приемлемости опросника.

3. При применении опросника в новой популяции. Например, если общий опросник используется для оценки КЖ в одной группе больных, то прежде чем использовать его в другой группе (с другой патологией), необходимо проверить его надежность (достаточно оценить внутреннее постоянство), конструктивную валидность и чувствительность.

2.5. Валидация опросника оценки качества жизни

Валидация опросника оценки КЖ проводится в соответствии со специально разработанным для этой цели протоколом. Успех валидации зависит от правильного составления протокола и неукоснительного выполнения его в ходе работы [12, 44, 154, 155, 200]. Алгоритм проведения валидации представлен на рисунке 13.

Структура протокола и последовательность действий при проведении валидации рассмотрены на примере валидации специального гастроэнтерологического опросника Шкалы оценки гастроэнтерологических симптомов — Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), выполненной экспертами МЦИКЖ в 2000 г.

2.5.1. Протокол валидации опросника GSRS

Характеристика больных

Выборка представлена 176 больными язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Рис. 13. *Алгоритм валидации опросника оценки качества жизни*

Критерии включения:

- пациенты, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- возраст старше 18 лет (от 18 до 76 лет, средний возраст 43,9 лет);
- диагноз заболевания подтвержден эндоскопически;
- свободное владение устным и письменным русским языком.

Критерии исключения:

- пациенты, не понимающие целей исследования;
- больные, перенесшие хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте;
- больные, имеющие тяжелую сопутствующую соматическую патологию;
- пациенты, тяжесть состояния которых не позволяет провести исследование.

В качестве группы сравнения обследованы 43 больных неязвенной диспепсией.

В проверке воспроизводимости участвовала группа из 32 практически здоровых лиц.

Методы обследования

Все больные были обследованы в условиях гастроэнтерологического стационара с обязательным проведением ЭФГДС и УЗИ органов брюшной полости, а также комплекса традиционных физикальных, лабораторных и инструментальных методов обследования.

Инструменты оценки качества жизни

MOS SF–36 — общий опросник качества жизни, включающий 36 вопросов [203]. Структура опросника представлена в разделе 2.1. «Основы методологии исследования качества жизни».

GSRS — специальный опросник для исследования качества жизни в гастроэнтерологии. Опросник состоит из 15 пунктов и содержит 5 шкал (табл. 7). Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому КЖ.

Таблица 7

Шкалы опросника GSRS

Условное обозначение	Название шкалы
О	Общий показатель гастроэнтерологической симптоматики
АБ	Абдоминальная боль
ДПС	Диспептический синдром
РГС	Синдром гастроэзофагального рефлюкса
ДС	Диареи синдром
ОС	Обстипационный синдром

Методы анализа данных

Статистический анализ проводили с использованием робастных методов:

- сравнение двух групп осуществляли с помощью критерия U;
- при оценке величины и направленности корреляционной зависимости между вопросами и шкалами применяли коэффициент корреляции Спирмена;
- факторную структуру опросника оценивали при помощи метода главных компонент;
- оценку дискриминантной способности проводили вычислением величины эффекта;
- чувствительность оценивали вычислением индекса Gyatt.

Обработку пропущенных данных проводили путем вычисления шкал опросника на основе существующих ответов, если они составляли не менее 50% от количества вопросов, входящих в данную шкалу, в противном случае показатель шкалы не вычисляли.

2.5.2. Этапы валидации опросника GSRS

Валидация опросника включала следующие этапы:

- перевод,
- предварительное тестирование,
- оценка надежности,
- оценка валидности,
- оценка чувствительности.

Перевод выполняли в соответствии с общепринятыми требованиями проведения языковой и культурной адаптации опросников КЖ (рис. 14).

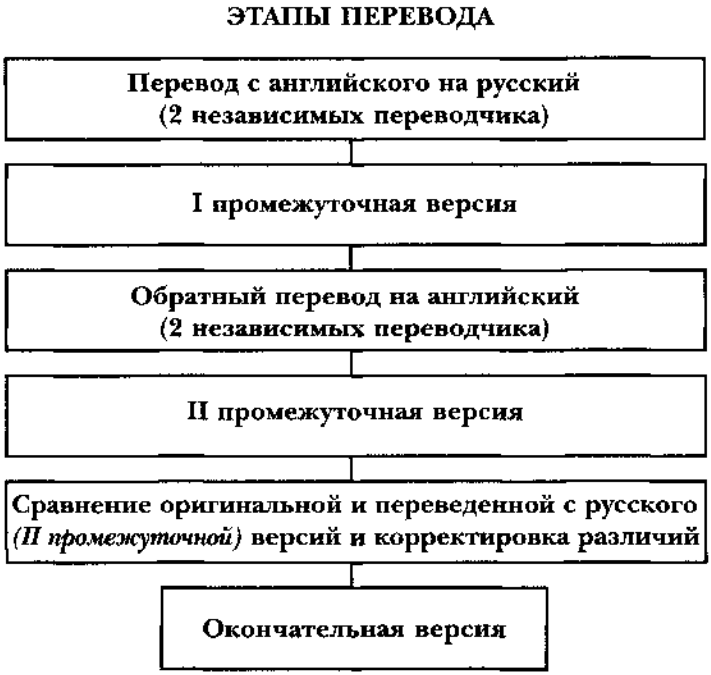


Рис. 14. *Этапы перевода опросника GSRS*

Предварительное тестирование проводили на 50 больных язвенной болезнью с целью:

- выявить проблемы, связанные с внешним видом, структурой и способом заполнения опросника;
- оценить необходимый объем выборки для проведения исследования.

Надежность опросника определяли оценкой внутреннего постоянства и воспроизводимости. Внутреннее постоянство оценивали путем вычисления коэффициента Кронбаха α для каждой шкалы [68]. Воспроизводимость определяли методом повторных тестов на 32 практически здоровых

людях. Исследование проводили дважды с интервалом в неделю (с помощью оценки корреляции между исследованиями).

Внешнюю и содержательную *валидность* оценивали с помощью группы опытных гастроэнтерологов, с учетом литературных данных и отзывов больных в ходе предварительного тестирования. Это было необходимо для определения соответствия вопросов и шкал опросника симптоматике заболевания.

При оценке конструктивной валидности использовали анализ соответствия вопросов шкалам опросника и измерение валидности известных групп. Валидность известных групп определяли несколькими способами:

- сравнением показателей КЖ больных в обострении и ремиссии (дискриминантную способность оценивали вычислением величины эффекта [110]);
- сравнением показателей КЖ больных язвенной болезнью и неязвенной диспепсией;
- сравнением показателей КЖ в зависимости от частоты рецидивирования;
- сравнением показателей КЖ больных с длительным анамнезом заболевания и больных с впервые выявленной язвенной болезнью.

Для оценки критериальной валидности были исследованы следующие виды связи:

- связь шкал GSRS со шкалой боли (Б) опросника SF–36 (конкурентная валидность);
- связь показателей КЖ при заполнении опросника через неделю после начала лечения с количеством и тяжестью болевых эпизодов за неделю, отмечаемых больными с рецидивом язвенной болезни ежедневно в дневнике.

Для оценки *чувствительности* проводили оценку различий в КЖ больных с наличием язвенного дефекта и пациентов после заживления язвы в ходе терапии (вычисляли индекс Gyatt) [154].

2.5.3. Результаты валидации опросника GSRS

В результате двойного перевода была выработана русскоязычная версия опросника. Предварительное тестирование

не выявило никаких существенных недостатков структуры и содержания опросника. Необходимый объем выборки был оценен в 170 больных.

Проведенный анализ главных компонент показал структуру опросника, отличную от оригинальной. Например, вопрос №5 о тошноте, относящийся в оригинальной структуре к синдрому абдоминальной боли, в созданной тест-версии гораздо лучше (0,67 против 0,17) входил в компоненту, объединяющую вопросы шкалы синдрома гастроэзофагеального рефлюкса, что выглядело более логично с клинической точки зрения (табл. 8). По запросу экспертов МЦИКЖ авторы опросника провели независимую проверку полученных данных. На основании полученных результатов и согласования с авторами опросника вопрос о тошноте из шкалы абдоминального болевого синдрома был перенесен в шкалу синдрома гастроэзофагеального рефлюкса.

Таблица 8

Структура русскоязычной версии опросника GSRS

Вопросы	Компоненты				
	1	2	3	4	5
1	0,0588	0,2890	0,1810	0,0509	0,8160
2	0,1060	0,7960	0,1140	0,1020	0,2180
3	0,1350	0,8470	0,1180	0,0583	0,0799
4	0,2410	0,1570	0,0736	0,1210	0,8510
5	0,0133	0,6710	0,2440	0,1830	0,1690
6	0,2130	0,3280	0,7440	0,1470	–0,0368
7	0,2310	0,4340	0,6460	0,1330	0,0871
8	0,2950	0,4810	0,5020	0,1090	0,2390
9	0,1430	–0,0061	0,7830	0,2230	0,2510
10	0,8900	0,1090	0,1600	0,0197	0,0483
11	0,0183	0,0388	–0,0315	0,8640	0,0817
12	–0,0918	0,1790	0,2410	0,7740	0,0028
13	0,8610	0,1200	0,1370	–0,0518	0,1310
14	0,1550	0,1380	0,2830	0,7150	0,1120
15	0,8230	0,0821	0,1840	0,0979	0,1450

Оценка надежности

Показано, что русскоязычная версия опросника GSRS имеет высокие показатели надежности [142].

Внутреннее постоянство

Для всех шкал опросника коэффициент Кронбаха больше 0,70 (табл. 9);

Воспроизводимость

По всем шкалам наблюдается умеренная или сильная степень корреляции между исследованиями (для всех коэффициентов корреляции $p<0,0001$).

Таблица 9

Значения коэффициента Кронбаха α и коэффициента корреляции опросника GSRS

Шкалы опросника GSRS	Коэффициент Кронбаха α	Коэффициент корреляции между двумя исследованиями
О	0,87	0,76
АБ	0,75	0,74
ДПС	0,82	0,64
РГС	0,75	0,77
ДС	0,76	0,53
ОС	0,87	0,75

Оценка валидности

Русскоязычная версия опросника GSRS валидна по всем исследованным аспектам валидности.

Внешняя и содержательная валидности

Подтверждена группой опытных гастроэнтерологов, литературными данными и мнением больных.

Конструктивная валидность: валидность известных групп

Показана хорошая дискриминантная способность при сравнении больных в обострении и ремиссии (табл. 10). Показаны достоверные отличия по шкалам абдоминального болевого синдрома, диспепсического синдрома, синдрома гастроэзофагеального рефлюкса, а также по общему показателю гастроэнтерологической симптоматики (рис. 15).

Таблица 10

Величина эффекта для шкал GSRS

Шкалы опросника GSRS	О	АБ	ДПС	РГС	ДС	ОС
Величина эффекта	0,76	1,14	0,52	0,63	0,37	0,86

Сравнение параметров КЖ больных язвенной болезнью и больных неязвенной диспепсией показало, что в фазе обострения статистически достоверные различия получены только по шкале гастроэзофагеального рефлюкса (рис. 16).

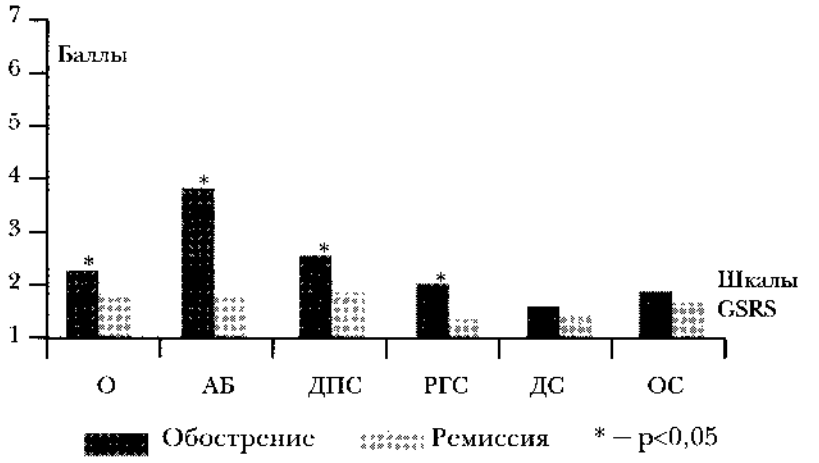


Рис. 15. *Показатели качества жизни у больных язвенной болезнью при обострении и ремиссии заболевания [данные МЦИКЖ, 2002]*

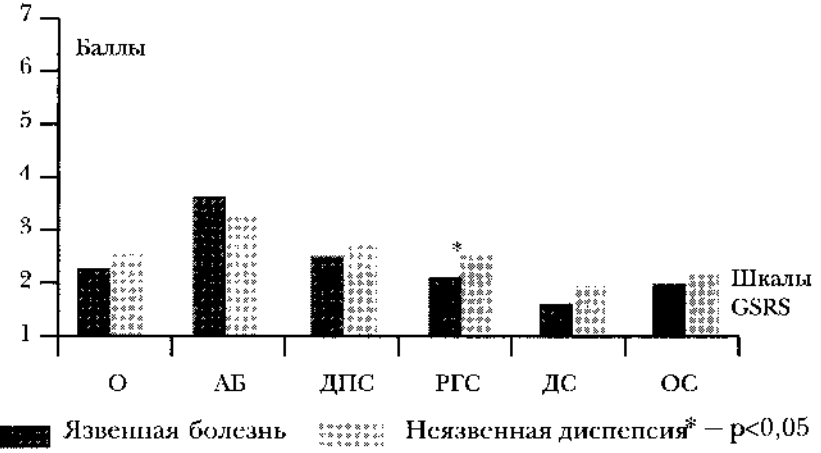


Рис. 16. *Показатели качества жизни больных язвенной болезнью и больных неязвенной диспепсией [данные МЦИКЖ, 2002]*

Показано, что больные с различной частотой рецидивирования неодинаково воспринимают заболевание. Параметры КЖ в большей степени страдают при часто рецидивирующем течении язвенной болезни (рис. 17). Статистически значимые отличия наблюдаются по шкале абдоминальной боли.

Результаты обследования пациентов с впервые выявленной язвенной болезнью в сравнении с длительным течением за-

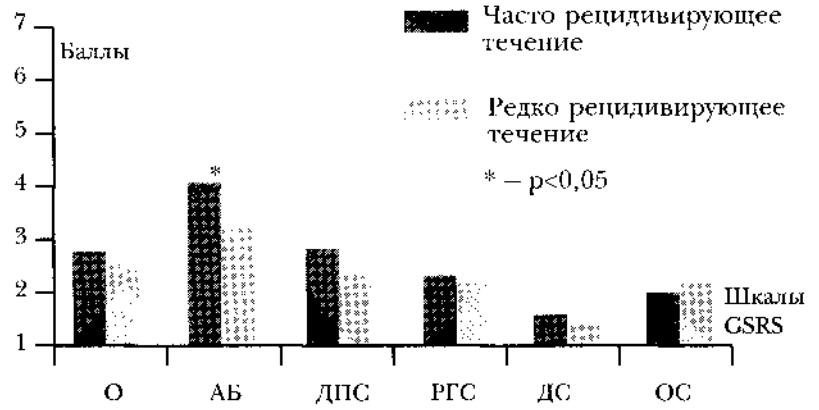


Рис. 17. *Показатели качества жизни при редко и часто рецидивирующем течении язвенной болезни [данные МЦИКЖ, 2002]*

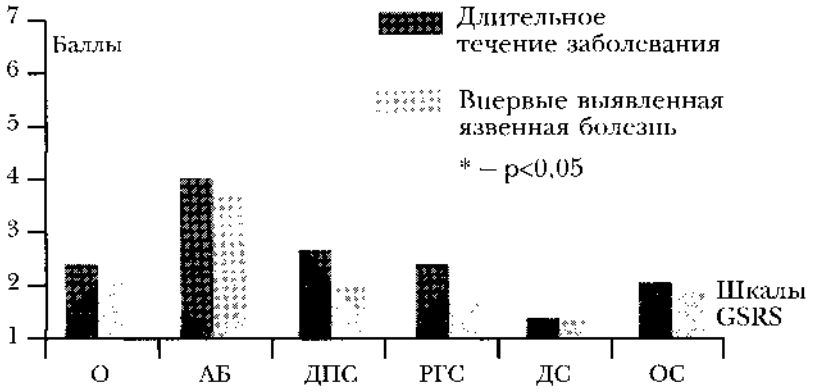


Рис. 18. *Показатели качества жизни больных с впервые выявленной язвенной болезнью и больных с длительным течением заболевания [данные МЦИКЖ, 2002]*

болевания показали статистически достоверно менее выраженные диспептический синдром, гастроэзофагеальный рефлюкс и общий гастроэнтерологический дискомфорт (рис.18)

Критериальная валидность: конкурентная валидность

Показана корреляция шкал опросника GSRS со шкалами общего опросника SF–36 (табл. 11). Установлена достоверно отличная от нуля связь по всем шкалам. Как и ожидалось,

наиболее тесно коррелировали между собой шкалы боли (Б) SF-36 и абдоминальной боли (АБ) опросника GSRS.

Таблица 11

Коэффициенты корреляции между шкалами опросников SF-36 и GSRS

Шкалы опросника SF-36	Шкалы опросника GSRS					
	О	АБ	ДПС	РГС	ДС	ОС
ФФ	−0,28***	−0,23***	−0,22***	−0,23***	−0,09*	−0,24***
РФФ	−0,38***	−0,36***	−0,26***	−0,19**	−0,22***	−0,28***
Б	−0,47***	−0,53***	−0,36***	−0,32***	−0,20***	−0,26***
ОЗ	−0,38***	−0,22***	−0,32***	−0,28***	−0,26***	−0,29***
Ж	−0,42***	−0,31***	−0,32***	−0,34***	−0,25***	−0,26***
СФ	−0,40***	−0,29***	−0,33***	−0,29***	−0,15**	−0,31***
РЭФ	−0,32***	−0,33***	−0,23**	−0,17***	−0,23***	−0,19**
ПЗ	−0,32***	−0,22***	−0,22***	−0,30***	−0,23***	−0,19***

Примечание: достоверно при *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Оценка корреляций с внешними критериями

Установлена статистически достоверная умеренная степень корреляции показателей шкал абдоминальной боли и общего показателя гастроэнтерологической симптоматики с количеством и тяжестью болевых эпизодов за предшествовавшие 7 дней лечения (табл. 12).

Таблица 12

Коэффициенты корреляций шкал опросника GSRS с количеством и тяжестью болевых эпизодов

	Шкалы опросника GSRS					
	О	АБ	ДПС	РГС	ДС	ОС
Количество болевых эпизодов	0,43**	0,33*	0,46**	0,27	−0,06	0,31
Средняя тяжесть болевых эпизодов	0,37*	0,41*	0,30	0,16	0,11	0,20

Примечание: достоверно при *p<0,05, **p<0,01.

Оценка чувствительности

Исследование чувствительности показало высокую степень достоверности отличий по большинству шкал КЖ опросника GSRS у больных с наличием язвенного дефекта и после

его заживления. Значения индекса чувствительности Gyatt были в пределах от 0,36 до 1,22, указывая на шкалу абдоминальной боли как наиболее чувствительную (табл.13).

Таблица 13

Значения индекса чувствительности Gyatt для опросника GSRS

	Шкалы опросника GSRS					
	О	*АБ*	*ДПС*	*РГС*	*ДС*	*ОС*
Индекс Gyatt	0,76	1,22	0,52	0,63	0,38	0,36

На основании результатов валидации русскоязычной версии GSRS можно сделать следующие выводы.

1. Валидация опросника исследования КЖ — сложный многоэтапный процесс, опирающийся на детерминированную методологию, важнейшими элементами которой являются протокол валидации и пакет биостатистических программ, обеспечивающий реализацию целей и задач, сформулированных в *протоколе*.

2. Русскоязычная версия специального гастроэнтерологического опросника GSRS надежна, валидна и чувствительна.

3. Русскоязычная версия опросника GSRS может быть использована при проведении исследования КЖ в гастроэнтерологии.

2.6. Статистический анализ в исследовании качества жизни

При исследовании КЖ используют методы статистического анализа, применяющиеся в биомедицинских исследованиях. Однако имеются особенности, связанные со следующими факторами.

1. Многокомпонентность парадигмы КЖ.

2. Многомерность данных КЖ.

3. Лонгитюдность исследования КЖ.

4. Наличие количественных и качественных данных.

5. Наличие пропущенных данных.

6. Необходимость шкалирования данных опросника КЖ.

Преодоление сложностей статистической обработки данных о КЖ возможно при строгом соблюдении правил и требований, общепринятых в статистике.

2.6.1. Понятие случайного и произвольного выбора. Рандомизация. Статистические критерии

Практически все статистические процедуры основаны на том, что данные из генеральной совокупности выбраны в случайном порядке. Случайный выбор — это выбор, когда любая единица генеральной совокупности имеет одинаковую вероятность попасть в выборку. Произвольный выбор — выбор, произвольно осуществляемый исследователем.

Рандомизация

Рандомизация — статистическая процедура формирования групп исследования, преднамеренно вводящая элемент случайности в процесс их составления. Рандомизация является одним из механизмов предотвращения предвзятости в проведении и оценке результатов клинического исследования. По требованию стандартов GCP, любое качественное клиническое исследование должно быть рандомизированным. Случайное попадание в группу происходит в момент получения пациентом, удовлетворяющим критериям включения в исследование, его рандомизационного номера, согласно случайным образом сгенерированной рандомизационной схеме. Двойной слепой контроль — принадлежность объекта исследования к опытной либо контрольной группе, неизвестна как в ходе эксперимента, так и в ходе первичной обработки данных.

Техника рандомизации заключается в следующем. Объекты исследования нумеруют и делят на контрольную и экспериментальную группу в соответствии с разделенной пополам таблицей случайных чисел. Номер, находящийся в одной половине таблицы идет в экспериментальную группу, в другой половине — в контрольную. Генерацию и применение таблицы случайных чисел, а также случайный выбор производят с помощью стандартных программных пакетов.

Переменные и связи между ними

Цель всякого исследования или научного анализа состоит в описании явлений и нахождении связей (зависимостей) между характеристиками этих явлений (переменными). Переменные — это категории, которые можно измерять, контролировать или изменять в исследованиях.

Независимые переменные — это переменные, значениями которых можно управлять, а зависимые переменные — это переменные, которые можно только измерять или регистрировать.

Описательная статистика

Основной задачей описательной статистики является характеристика исходных данных. Для описания исходных данных используются следующие параметры [19]:

- размер выборки,
- сумма,
- средняя,
- медиана,
- мода,
- дисперсия,
- стандартное отклонение,
- стандартная ошибка средней,
- процентили,
- коэффициент вариации.

Размер выборки (Sample size)

Размер выборки представляет собой число значащих элементов выборки. В расчет размера выборки не входят пропущенные по разным причинам данные. Представление размера выборки является обязательным при подготовке итоговых таблиц по любому исследованию.

Сумма

Сумму иногда вычисляют в качестве вспомогательного и информативного параметра. Она представляет собой арифметическую сумму всех элементов выборки.

Средняя

Средняя — одна из основных характеристик вариационного ряда экспериментальных данных. Средняя арифмети-

ческая ($\overline{X}$) представляет собой отношение суммы всех элементов выборки к размеру выборки.

$$\overline{X} = \frac{\sum X}{N}$$

где X — значение члена выборки, N — размер выборки.

Также существуют средняя гармоническая, средняя квадратическая, средняя кубическая. Эти характеристики применяются значительно реже.

Медиана

Медиана — один из видов средних. Медиана рассчитывается следующим образом: все элементы выборки выстраивают в порядке возрастания, и число, которое находится посередине ряда и делит его пополам, является медианой. В случае, когда количество элементов выборки четное, медиана представляет собой среднюю арифметическую из двух элементов, ближайших к середине ряда. Применение медианы целесообразно в тех случаях, когда ничего неизвестно о характере распределения данных или когда расчет средней арифметической невозможен.

Мода

Мода представляет собой значение, наиболее часто встречающееся в данной выборке. Моду используют в тех же случаях, что и медиану при обработке полуколичественных данных. Применение моды требует наличия не менее 30 наблюдений в выборке. Некоторые данные могут иметь 2 моды — бимодальное распределение.

Дисперсия

Дисперсия (δ^2) — количественная характеристика разброса значений в группе относительно среднего. Для характеристики разброса не имеет значения, в какую сторону оно отклоняется — в большую или меньшую. Другим словами, отрицательные и положительные отклонения от среднего должны вносить одинаковый вклад в характеристику разброса. Поскольку квадраты равных по абсолютному значению чисел равны, то для этого выражения дисперсии используют квадрат отклонения от среднего. Данный показатель и носит название дисперсия.

Формула для расчета дисперсии:

$$\delta^2 = \frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}$$

Как видно из формулы, дисперсия измеряется в единицах, равных квадрату измеряемой величины, что не всегда удобно. Часто вместо дисперсии используют стандартное отклонение, которое представляет собой квадратный корень из дисперсии и измеряется в тех же единицах, что и измеряемая величина.

Стандартное отклонение

Стандартное отклонение (S.D.) — более удобная характеристика дисперсии. Представляет собой квадратный корень из дисперсии. Стандартное отклонение — важный параметр, характеризующий выборку. Стандартное отклонение в выборке из генеральной совокупности обозначается буквой **S** и выражается формулой:

Стандартное отклонение генеральной совокупности:

$$\delta = \sqrt{\delta^2} = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N}}$$

Стандартное отклонение выборки:

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X-\bar{X})^2}{N-1}}$$

Видоизменение формулы стандартного отклонения для выборки происходит потому, что в выборке, в отличие от генеральной совокупности, разброс не бывает таким большим, как во всей совокупности, поэтому деление на **N–1**, а не на **N** позволяет компенсировать возникающее занижение оценки стандартного отклонения. Статистические пакеты используют именно данную формулу для подсчета стандартного отклонения.

Стандартная ошибка

Стандартная ошибка средней (S.E.) представляет собой еще одну меру разброса. В отличие от стандартного отклонения, стандартная ошибка характеризует не выборку, а среднюю этой выборки. Рассчитывается стандартная ошибка путем деления стандартного отклонения выборки на квадратный корень из количества значащих элементов данной выборки. Стандартная ошибка

средней показывает, с какой точностью среднее в выборке характеризует значение среднего по всей генеральной совокупности. Чем больше выборка, тем точнее ее средняя характеризует среднюю по всей генеральной совокупности и тем меньше стандартная ошибка средней. Примерно в 95% случаев истинное среднее значение по генеральной совокупности лежит в пределах m ±2 стандартные ошибки от среднего в выборке.

Формула для расчета стандартной ошибки средней:

$$S_x = \frac{S}{\sqrt{n}},$$

где S — стандартное отклонение в выборке,
n — размер выборки.

Процентили или квантили

Процентили — простейшие характеристики изменчивости. Очень часто используют следующие параметры: минимум или 0% процентиль представляет собой минимальное значение в выборке, медиана или 50% процентиль (см. Медиана), максимум или 100% процентиль — максимальное значение в выборке. В MS Excel существует функции MIN и MAX, MEDIAN и специальная функция QUARTILE. Кроме этих характеристик применяются 25% и 75% процентили. Данные параметры могут указывать на тип распределения данных в выборке. Min — 0%, Q1 — 25%, Median — 50%, Q3 — 75%, Max — 100%. Если распределение выборки сходно с нормальным распределением, то процентили соотносятся со стандартным отклонением, как представлено в таблице 14.

Таблица 14

Соотношение процентили и стандартного отклонения

Процентили	Отклонение от среднего
2,5	$\bar{X}$-2δ
16	$\bar{X}$-δ
50	$\bar{X}$
84	$\bar{X}$+δ
97,5	$\bar{X}$+2δ

В случае применения непараметрических критериев более информативным является указание не средней величины и стандартного отклонения, а медианы и двух квартилей 25 и 75%.

Коэффициент вариации

Коэффициент вариации (CV) — еще одна мера характеристики дисперсии в группе. Представляет собой стандартное отклонение, выраженное как процент от средней.

Формула для расчета коэффициента вариации:

$$CV=\frac{S}{\overline{X}}\times 100\%$$

где S — стандартное отклонение в выборке, $\overline{X}$ — средняя в выборке.

Доверительный интервал

Доверительный интервал для среднего представляет собой интервал значений вокруг оценки, где с данным уровнем достоверности находится «истинное» (неизвестное) среднее популяции. Например, если среднее выборки равно 23, а нижняя и верхняя границы доверительного интервала с уровнем P=0,95 равны 19 и 27 соответственно, то можно заключить, что с вероятностью 95% интервал с границами 19 и 27 накрывает среднее популяции.

Если установить больший уровень доверия, то интервал станет шире. В этой связи возрастает вероятность, с которой он «накрывает» неизвестное среднее популяции, и наоборот. Ширина доверительного интервала зависит от объема или размера выборки, а также от разброса (изменчивости) данных.

Увеличение размера выборки делает оценку среднего более надежной. Увеличение разброса наблюдаемых значений уменьшает надежность оценки.

Вычисление доверительных интервалов основывается на предположении нормальности наблюдаемых величин. Если это предположение не выполнено, то оценка может оказаться плохой, особенно для малых выборок. При увеличении объема выборки, скажем, до 100 или более, качество оценки улучшается и без предположения нормальности выборки [155].

Параметрическая и непараметрическая статистика

Параметрическая статистика — совокупность статистических методов, применяемых в том случае, когда известны параметры распределения исследуемой варьирующей величины.

Непараметрическая статистика используется в случае, когда неизвестны параметры распределения исследуемой величины (отсюда и термин «непараметрическая статистика») или переменные измерены в качественной шкале. Непараметрическая статистика также применяется, если объемы данных недостаточны для применения параметрических методов. Непараметрические методы не основываются на таких оценках параметров распределения как, например, среднее или стандартное отклонение, описывающих распределение интересующей выборки. Эти методы иногда называются свободными от параметров или свободными от распределения. Они характеризуются более низкой точностью, чем параметрические.

Форма распределения. Нормальность

Важным способом описания варьирующей переменной является форма ее распределения, которая показывает, с какой частотой значения переменной попадают в определенные интервалы. Эти интервалы, называемые интервалами группировки, выбираются исследователем.

Функция **F(x)**, связывающая значения $\mathbf{x}_i$ переменной случайной величины **X** с их вероятностями $\mathbf{p}_i$, называется законом распределения или функцией распределения.

Данные имеют нормальное распределение при действии большого количества факторов, влияние ни одного из которых нельзя считать определяющим.

Оценка нормальности распределения

Наиболее простой способ оценки нормальности распределения — вычисление средствами программного пакета показателей асимметрии и эксцесса. Если асимметрия (показывающая отклонение распределения от симметричного) существенно отличается от 0, то распределение несимметрично, в то время как нормальное распределение абсолютно симметрично. У симметричного распределения асимметрия равна 0. Асимметрия распределения с длинным правым

хвостом положительна. Если распределение имеет длинный левый хвост, то его асимметрия отрицательна.

Если эксцесс (показывающий «остроту пика» распределения) существенно отличен от 0, то распределение имеет или более закругленный пик, чем нормальное, или, напротив, имеет более острый пик (возможно, имеется несколько пиков). Обычно если эксцесс положителен, то пик заострен, если отрицательный, то пик закруглен. Эксцесс нормального распределения равен 0.

Более точную информацию о форме распределения можно получить с помощью критериев нормальности (например, критерия Колмогорова-Смирнова или W критерия Шапиро-Уилка). Однако наиболее наглядной является визуальная проверка с помощью построения гистограммы (графика, показывающего частоту попаданий значений переменной в отдельные интервалы).

Гистограмма позволяет визуально оценить нормальность эмпирического распределения. При построении гистограммы в большинстве статистических пакетов, на полученный график также накладывается кривая нормального распределения. Гистограмма позволяет качественно оценить различные характеристики распределения. Например, на ней можно увидеть, что распределение бимодально (имеет 2 пика). Это может быть вызвано, например, тем, что выборка неоднородна, возможно, извлечена из двух разных популяций, каждая из которых соответствует близкому к нормальному распределению.

Проверка нулевой или альтернативной гипотез

Нулевая гипотеза — специальный статистический термин, указывающий на то, что используется статистический тест. Например, если исследовали две случайные выборки пациентов, у которых измеряли показатели КЖ, нулевую гипотезу можно сформулировать следующим образом: разность между средними значениями показателей КЖ в группах не отличается от нуля.

$$H_0: S_1=S_2,$$

где S_1 и S_2 — средние групп.

Альтернативная гипотеза представляет собой утверждение, противоположное нулевой гипотезе. От вида альтернативной гипотезы зависит тип статистического критерия.

Альтернативные гипотезы имеют вид:

H_1: $S_1 > S_2$, односторонний тест;

H_2: $S_1 < S_2$, односторонний тест;

H_3: $S_1 <> S_2$, двусторонний тест.

Наиболее распространен двусторонний тест, проверяющий альтернативную гипотезу о неравенстве групп. Двусторонний тест является более строгим и особенно часто используется при исследовании фармакологических веществ с неизвестной активностью.

Расчет минимального размера выборки

Основной целью данных расчетов является определение минимально необходимого количества пациентов в каждой исследуемой группе. Это подразумевает наличие такого количества пациентов, которого, с одной стороны, будет достаточно для того, чтобы однозначно ответить на вопросы, поставленные в исследовании, а с другой стороны, достаточно малого, чтобы избежать лишних затрат по проведению исследования.

В зависимости от метода определения минимального размера выборки необходим ряд других исходных показателей: стандартное отклонение в группах, стандартное отклонение разницы между двумя группами или пропорции исследуемого показателя для каждой группы.

Необходимо отметить, что исследователь должен иметь характеристики вариабельности исследуемых показателей КЖ. Эти данные можно получить следующим образом:

- пилотные исследования, которые предназначены для выяснения границ ожидаемого эффекта;
- данные литературы;
- специальные таблицы для аналогичных типов исследований.

В качестве примера приведем формулу для определения минимального размера выборки при сравнении двух независимых средних:

$$N = \frac{2\delta^2(\alpha + \beta)^2}{\Delta^2}$$

где δ — стандартное отклонение в исследуемых группах, Δ — разность между средними значениями групп, а $Z\alpha$ и $Z\beta$

— верхние квантили стандартного нормального распределения. Формула рассчитывает минимально необходимый размер выборки в случае сравнения двух независимых пар средних. Оптимальным критерием для сравнения в этом случае является непарный тест Стьюдента.

Указанный алгоритм может быть использован для определения размера выборки при использовании в качестве критерия сравнения теста Манн-Уитни. Известно, что мощность этого критерия при тех же самых условиях, что и при использовании непарного критерия Стьюдента, составляет самое меньшее 0,85 от мощности критерия Стьюдента. Это значит, что, получив размер выборки при всех фиксированных параметрах для использования критерия Стьюдента и умножив его на 1,15, можно получить такой размер выборки, при котором мощность критерия Манн-Уитни будет не меньше, чем при использовании критерия Стьюдента.

2.6.2. Особенности статистического анализа при исследовании качества жизни

Особенность переменных

Особенность переменных в исследовании КЖ заключается в том, что в большинстве вариантов скоринга первоначальные качественные или дискретные в узком диапазоне данные с помощью процедур стандартизации (чаще всего методом линейной трансформации) и последующего шкалирования превращаются в количественные.

Количественные данные — это показатели, допускающие непосредственное измерение величины эффекта. Количественные данные делятся на непрерывные данные, которые могут принимать любое значение на непрерывной шкале (масса тела, уровень глюкозы в крови) и на дискретные данные, которые могут принимать лишь определенные значения из диапазона измерений. К дискретным данным относятся показатели шкал КЖ, полученные в результате объединения ответов на вопросы в шкалы и последующего преобразования специальной процедурой.

Качественные показатели — это показатели, не поддающиеся непосредственному измерению (диагноз, пол; такие

ответы на вопросы, как «да» и «нет»). Качественные показатели подразделяют на дихотомические, которые могут быть отнесены только к двум противоположным категориям («да», «нет») и многозначные качественные переменные, которые могут иметь число градаций больше двух. К последним относятся варианты ответов на вопросы, используемые в инструментах оценки КЖ.

Сложность статистической обработки материалов опросников заключается в необходимости определения типов показателей и выборе статистических критериев для каждого из них. Так, например, в большинстве процедур определения валидности опросника приходится иметь дело с качественными или дискретными данными, а при получении средних величин по шкалам и их сравнении используются методы для количественных показателей.

2.6.3. Шкалирование данных опросника

Шкалирование, или перекодировка данных опросника — приведение с помощью специальной функции или алгоритма значений переменных в диапазон, удовлетворяющий определенным требованиям. В соответствии с правилами процедуры необработанные данные переводят в баллы КЖ по шкалам опросника, причем в форме, упрощающей в дальнейшем их статистический анализ.

Кроме этого, процесс шкалирования проводится по защищенным авторским правом процедурам, которые предоставляются непосредственно авторами опросника. Нередко при этом используют оригинальное программное обеспечение. Однако, основной задачей шкалирования все же является преобразование данных к формату, который должен обеспечивать их распределение близкое к нормальному, что позволяет применять более точные статистические критерии — параметрические.

Шкалирование опросников с пропущенными данными является распространенным случаем в исследовании КЖ. Для решения этой проблемы разработаны специальные методы обработки неполных данных.

2.6.4. Анализ лонгитюдных исследований качества жизни

Многие исследования КЖ являются лонгитюдными, т.е. оценка КЖ проводится несколько раз через определенные промежутки времени. Корректный анализ данных в таких статистических методах как ANOVA возможен, если во всех точках исследования имеется одинаковое количество данных. В случае исследования КЖ — это опросники и клинические карты. Однако одинаковое количество больных во всех точках обследования встречается исключительно редко. Для обработки данных лонгитюдного исследования существуют различные методы анализа пропущенных данных.

2.6.5. Анализ пропущенных данных

При составлении дизайна исследования, когда предполагается получение пропущенных данных, необходимо ответить на следующие вопросы:

- Случаен или не случаен пропуск данных?
- Что будет при игнорировании пропущенных данных?
- Какое количество пропущенных данных допустимо в исследовании?
- Какой наилучший метод оценки пропущенных данных?
- Какой способ восполнения пропущенных данных выбрать?

Существует два основных типа отсутствующих данных: отсутствующие вопросы в опроснике (в том числе и целые шкалы) и отсутствующие опросники.

Способы обработки пропущенных ответов на вопросы

Можно перечислить несколько подходов к решению проблемы пропущенных ответов на вопросы. Среди них целесообразно обратить внимание на следующие:

- Исключение шкалы, в которой имеется хотя бы один пропуск ответа на вопрос.
- Простое заполнение средними значениями по шкале.

- Измененная формула пересчета с учетом количества вопросов, на которые имеется ответ.
- Заполнение, основанное на «иерархии» шкал, т.е. на основе присутствующих ответов из других, более важных для понимания признака шкал, логически определяется возможный вариант ответа.

Следует отметить, что для большинства современных стандартизированных опросников имеются формулы шкалирования, предусматривающие обработку данных опросника при наличии не менее 50% заполненных ответов на вопросы.

Способы обработки отсутствующих данных, образующих целые шкалы

В литературе описано несколько подходов к обработке пропущенных данных [69, 77, 80, 155]. Одним из таких подходов является метод «заполнения», базирующийся на статистическом анализе отсутствующих данных. Он может быть выполнен несколькими способами.

1. Внесение на место пропущенных данных результатов предыдущих исследований (Last value carried forward).

2. Внесение пропущенных данных с помощью построения марковских цепей. Для построения цепи Маркова для какого-либо процесса в общем случае необходимо иметь конечный результат этого процесса, представлять фоновое состояние этого процесса, а также иметь представление о большей части переходных состояний системы и прямых и обратных связях системы. Построив «марковскую цепь», возможно с заданной степенью вероятности определить состояние системы (в данном случае — предсказать результаты по шкале) на отсутствующем в лонгитюдном исследовании временном отрезке. Предполагается использование генератора случайных чисел средствами программного пакета SAS. Возможны два подхода:

- заполнение промежутка отсутствующих данных другими данными в определенном диапазоне, выбираемыми случайным образом из результатов «соседних» исследований (Hot deck imputation).
- заполнение промежутка отсутствующих данных не случайно выбранными значениями, а постоянной величиной (Cold deck imputation).

Доказательство правомочности применения двух вышеуказанных методов строится на определении «ближайшего окружения» данных вокруг известных величин и статистического доказательства отсутствия достоверных различий между известными в близких исследованиях результатами по заполнению шкалы и восполненными обработкой пропущенных данных шкальными показателями.

3. Простое заполнение средними результатами по шкале (Mean imputation).

4. Построение множественной регрессии и вычисление пропущенного результата по уравнению регрессионной кривой. Подобную работу необходимо выполнять для каждого наблюдения. Данный подход без написания программного обеспечения представляет собой трудоемкую процедуру.

Следует отметить, что данные исследований КЖ многомерны, что создает дополнительные трудности в большинстве методик обработки пропущенных данных. Применение методов многомерной статистики требует высокой математической подготовки исследователя, а интерпретация их результатов довольно сложна и всегда сопровождается рядом разногласий и разночтений.

Практически любой способ обработки пропущенных данных обладает как общими недостатками, так и недочетами, присущими каждой из частных статистических технологий. В любом случае теряется информация о «крайних», выпадающих из общего усредненного фона значениях, если они существовали на месте пропущенных. Статистический способ, на основе любого из методов многомерной статистики имеет значительные трудности в интерпретации результатов. Кроме того, обработка ряда отсутствующих данных либо отнимает значительно больше времени, чем сбор данных и их обработка, либо требует написания оригинального программного обеспечения для автоматизации процесса. Таким образом, исследователь всегда находится перед трудноразрешимой дилеммой — нельзя нарушать права пациента на отказ от ответа, но нельзя и уповать на обработку пропущенных значений как на панацею. Матрица данных, обработанная самым сложным методом

анализа пропущенных значений, всегда содержит в себе опасность смещения окончательного результата или, как было указано выше, неоправданного усреднения итоговых величин.

2.7. Статистически значимые отличия показателей качества жизни

Статистическая значимость результата представляет собой оцененную меру уверенности в его «истинности» (в смысле «репрезентативности выборки»). Выражаясь техническим языком, p-уровень — это показатель, находящийся в убывающей зависимости от надежности результата. Более высокий p-уровень соответствует более низкому уровню доверия к найденной в выборке зависимости между переменными. Именно **p**-уровень представляет собой вероятность ошибки, связанной с распространением наблюдаемого результата на всю популяцию.

Предположим, что получено значение p равное 0,001. Это число означает следующее. Мы отклонили нулевую гипотезу и приняли альтернативную, но есть вероятность, равная 0,001, что мы ошибочно приняли заключение о том, что верна альтернативная гипотеза, тогда как на самом деле верна нулевая гипотеза. Таким образом, p — это вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу при принятии альтернативной.

Как правило, результат p=0,05 является приемлемой границей статистической значимости, однако следует помнить, что этот уровень все еще включает довольно большую вероятность ошибки (5%). Результаты, значимые на уровне p=0,01, обычно рассматриваются как статистически значимые, а результаты с уровнем p=0,005 или p=0,001 — как высоко значимые. Однако следует понимать, что данная классификация уровней значимости относительно произвольна и является всего лишь формальным соглашением, принятым на основе практического опыта в той или иной области исследования. В случае необходимости может быть задан и более высокий уровень значимости.

2.7.1. Этапы проверки статистических гипотез

При проверке статистических гипотез следует соблюдать следующие основные этапы.

1. Формулирование нулевой и альтернативной гипотезы.

2. Выбор статистического критерия для проверки таких гипотез.

3. Вычисление значения статистического критерия и отвечающего ему достигнутого уровня значимости.

4. Сравнение значения достигнутого уровня значимости с выбранным критическим уровнем значимости (обычно это 5% или 1%) [19].

Таким образом, при выборе методов статистического анализа необходимо учитывать следующие аспекты:

- тип данных — качественные или количественные;
- вид распределения — нормальное или отличное от него;
- необходимость одно- или двусторонних тестов;
- связанные или несвязанные выборки экспериментальных данных.

Наиболее распространенные статистические критерии, применяющиеся при исследовании КЖ, представлены в таблице 15.

2.7.2. Ошибки при статистической обработке результатов исследования

Ошибки, встречающиеся при статистической обработке результатов исследования КЖ, являются типичными для любых биомедицинских исследований. Ниже представлены наиболее распространенные ошибки при обработке данных исследования КЖ.

1. Чрезмерное увлечение корреляционным анализом (поиск корреляционной зависимости между качественными и количественными признаками).

2. Объединение параметров в группы или факторы на основе анализа величины корреляций между отдельными параметрами без применения собственно методики факторного анализа.

Таблица 15

Статистические критерии, применяемые для решения типичных задач при исследовании качества жизни

Признак	Две независимые группы	Более двух независимых групп	Одна группа, связанные выборки	Одна группа, несколько связанных выборок
Параметрические методы				
Количественный, нормальное распределение	Критерий Стьюдента, дисперсионный анализ и др.	Дисперсионный анализ, критерий Стьюдента для множественных сравнений и др.	Критерий Стьюдента для связанных пар и др.	Дисперсионный анализ повторных измерений и др.
Непараметрические методы				
Количественный, распределение отличается от нормального	Критерий Вилкоксона, Манн-Уитни, медианный критерий	Критерий Краскелла-Уоллиса, медианный критерий	Т-критерий Вилкоксона, критерий знаков, критерий знаковых рангов Вилкоксона	Критерий Фридмана
Методы сравнения долей				
Качественный, альтернативное распределение	Критерий χ^2, точный критерий Фишера	Критерий χ^2	Критерий Мак-Нимара	Критерий Кокрена

3. Отсутствие расчета объема выборки или обоснования выполненного количества наблюдений.

4. Неоправданное завышение объема выборки.

5. Подсчет процентных соотношений при малом объеме выборки.

6. Использование методов параметрической статистики (в частности, t-критерия Стьюдента) без проверки условий его применения.

7. Несоответствие методов статистической обработки целям исследования.

Минимизировать неизбежные ошибки исследования можно и необходимо двумя путями: минимизацией систематических ошибок с помощью адекватного дизайна исследования или минимизацией случайных ошибок с помощью корректного статистического анализа.

Обобщая материалы разделов 2.6 и 2.7, следует обратить внимание на следующее:

1. Статистическая обработка данных исследования КЖ основывается на общепринятых методах статистики.
2. Статистический анализ данных о КЖ требует учета особенностей исследования КЖ и связанных с ними подходов к статистической обработке результатов.
3. Проведение статистической обработки данных исследования КЖ требует профессиональной подготовки по биостатистике.
4. Статистически значимые отличия показателей КЖ являются основой для выявления клинически значимых отличий.

2.8. Клинически значимые различия при изучении качества жизни больных

После проведения статистической обработки данных, полученных при исследовании КЖ, возникает закономерный вопрос: какое различие показателей считать значимым в клинической практике?

Рассмотрим результаты исследования КЖ, в котором выявлены статистически значимые различия в одном из показателей КЖ, однако остается неясной клиническая значимость этих отличий. Целью исследования являлось сравнение параметров КЖ в ходе лечения двух групп больных, получавших различные программы терапии. В ходе статистической обработки было установлено различие в показателе физического функционирования между группами. Причем различия были статистически достоверными в двух точках исследования: до начала лечения (точка 1) и после завершения первого этапа терапии (точка 2). В первой точке обследования получены следующие значения показателя — 25 против 30 ($p<0,05$), во второй — 25 против 50 ($p<0,05$) (рис. 19).

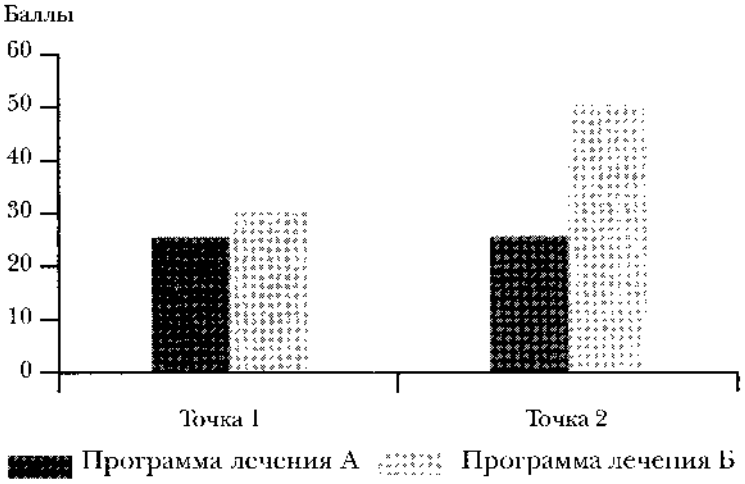


Рис. 19. *Сравнение показателя физического функционирования в группах больных, получающих различное лечение в двух точках обследования*

Оба различия являются статистически значимыми. Однако остается вопрос, являются ли статистически достоверные различия значимыми с клинической точки зрения. В этой связи необходимо установить, какое из этих двух различий в показателе физического функционирования можно назвать клинически значимым и учитывать при оценке результатов исследования.

2.8.1. Методологические подходы к оценке клинически значимых различий

Минимальное клинически значимое отличие может быть определено как «наименьшая разница в значениях по шкале качества жизни, которая воспринимается пациентом как существенная и которая может влиять на программу лечения пациента» [107].

Можно выделить три основных подхода к определению клинически значимых различий:

- постулирование для конкретного исследования;
- использование международных стандартов;
- расчет клинически значимых различий.

Возможно постулирование значения клинически значимого различия для конкретного исследования. Однако надежность такого подхода невысока, поскольку определение конкретных клинически значимых параметров будет производиться без применения статистических расчетов.

Использование международных стандартов предполагает применение общепринятых критериев клинически значимых различий для определенного типа опросников. В этом случае особое значение имеет размер колебания шкалы опросника, поскольку величина клинически значимого различия тесно связана с этим параметром.

По данным D. Osoba [143, 144] для опросников, в которых значения шкал варьируют от 0 до 100 баллов, клинически значимыми различиями являются отличия, равные или превышающие 10 баллов за период не менее 4 недель. Данные результаты были получены при обследовании различных категорий онкологических больных при помощи опросника EORTC QLQ-C30.

Распространенным является способ, когда для определения клинически значимых различий применяют не конкретное значение, а используют шкалу градаций. Так, для опросников, в которых значения шкал варьируют от 0 до 100 баллов, была установлена следующая градация отличий:

- изменения 5–10 баллов — слабые;
- изменения 10–20 баллов — умеренные;
- изменения более 20 баллов — очень большие.

Значения градаций клинически значимых различий в данном случае были получены при обследовании больных раком молочной железы и мелкоклеточным раком легкого при помощи опросника EORTC QLQ-C30 [146].

Для опросника Asthma Quality of Life Questionnaire (AQOLQ) показано, что клинически значимыми можно считать следующие изменения по 7-бальной шкале в случае, если интервалы между измерениями не менее 4 недель:

- изменение 0,5 — минимальные изменения;
- изменение 1,0 — умеренные изменения;
- изменения 1,5 — значительные изменения.

Полученные данные явились результатом серии исследований КЖ у больных астмой с использованием опросника Asthma Quality of Life Questionnaire [107].

Наконец, третий подход — расчет клинически значимых различий. Он может быть продемонстрирован на примере опросника Asthma Quality of Life Questionnaire [107]. Данный опросник применяется для исследования КЖ больных бронхиальной астмой. Больные заполняли опросник AQOLQ в начале исследования. Через 4 и 8 недель проводили повторные обследования, включавшие помимо применения AQOLQ опросник Global Rating of Change для определения реакции пациентов на изменения самочувствия.

Опросник Asthma Quality of Life Questionnaire включает 4 шкалы: общее качество жизни, ограничения в активности, симптомы и эмоциональное функционирование.

Шкала опросника Global Rating of Change варьирует от –7 до +7, отражая негативные и позитивные изменения состояния пациентов.

–7 значительно хуже	+1 практически без изменений к лучшему
–6 выраженно хуже	+2 незначительно лучше
–5 хуже	+3 несколько лучше
–4 умеренно хуже	+4 умеренно лучше
–3 несколько хуже	+5 лучше
–2 незначительно хуже	+6 выраженно лучше
–1 практически без изменений к худшему	+7 значительно лучше

0 без изменений

Пациентам предлагали оценить изменения своего самочувствия по 4 шкалам опросника AQOLQ: общего качества жизни, ограничения в активности, симптомы, эмоциональное функционирование — используя указанные градации шкалы опросника Global Rating of Change. В процессе статистической обработки по отношению к каждой шкале опросника AQOLQ высчитывали средние значения их изменения в зависимости от градации опросника Global Rating of Change.

Таблица 16

Средние изменения показателей качества жизни у больных астмой в зависимости от улучшения или ухудшения градации опросника Global Rating of Change [Juniper E.F. et al., 1994]

Показатели качества жизни	Градации опросника Global Rating of Change						
	Лучше			Без изменений	Хуже		
Среднее изменения/пункт	7&6	5&4	3&2	1&0&–1	–2&–3	–4&–5	–6&–7
Общее КЖ	2,19	1,10	0,41	0,11	–0,62	–0,93	–2,67
Ограничения активности	1,83	0,92	0,56	0,12	–0,37	–0,80	—
Симптомы	1,19	1,37	0,40	0,20	–0,53	–0,81	–3,0
Эмоциональное функционирование	2,70	0,96	0,73	0,20	–0,40	–2,20	—

Таблица 17

Средние изменения показателей качества жизни у больных астмой в зависимости от градации опросника Global Rating of Change [Juniper E.F. et al., 1994]

Показатели качества жизни	Градации опросника Global Rating of Change			
Среднее изменения/пункт	0–1	2–3	4–5	6–7
Общее КЖ	0,11	0,52	1,03	2,29
Ограничение активности	0,12	0,47	0,87	1,83
Симптомы	0,20	0,49	1,13	2,21
Эмоциональное функционирование	0,20	0,58	1,51	2,70

При обработке данных проводили объединение попарно градаций опросника Global Rating of Change. На этом основании была построена таблица средних изменений показателей КЖ (табл.16). На следующем этапе были объединены положительные и отрицательные изменения опросника Global Rating of Change (табл.17).

В ходе исследования градации 0–1 интерпретировали как стабилизацию состояния (отсутствие изменений), градации 2–3 — минимальные изменения, 4–5 — умеренные градации, 6–7 — большие изменения в состоянии больного. На основании полученных значений средних изменений были сделаны выводы о величине клинически значимых различий для опросника Asthma Quality of Life Questionnaire:

- минимальные изменения — 0,5,
- умеренные изменения — 1,0,
- значительные изменения — 1,5.

2.8.2. Определение клинически значимых различий

Каким же образом во врачебной практике можно определить, является ли статистически значимое отличие клинически значимым? В представленных примерах для определения клинически значимых отличий использовали международные стандарты.

Исследование выполнено в МЦИКЖ. Цель исследования состояла в исследовании изменения КЖ больных ЛГМ при проведении стандартной полихимиотерапии (ПХТ). Больных ЛГМ обследовали в фиксированных точках во время проведения ПХТ по схеме COPP-ABV: до начала лечения, после первого, четвертого, шестого и восьмого курсов ПХТ, после ее завершения и в последующем каждые три месяца.

Изменения показателей КЖ оценивали при помощи опросника EORTC QLQ-C30. В ходе статистической обработки результатов исследования при сравнении показателей в 0 точке (до начала лечения) и точке 1 (после 1-го курса ПХТ) были получены статистически достоверные различия по шкалам физического, ролевого, эмоционального и когнитивного функционирования, слабости, боли и одышки.

ФФ* — 83,4 против 71,3; $p<0,05$
РФ — 81,6 против 78,5; $p<0,05$
ЭФ — 77,2 против 64,7; $p<0,05$
КФ — 90,8 против 82,2; $p<0,05$
Сл — 22,9 против 47,4; $p<0,05$
Б — 12,1 против 25; $p<0,05$
ОД — 11,5 против 24,4; $p<0,05$

* Расшифровку аббревиатур показателей КЖ можно найти в списке сокращений в начале книги

Полученные различия представлены графически на рисунке 20. В соответствии с международными стандартами клинически значимыми являются изменения по шкалам ФФ, ЭФ, Сл, Б и ОД. Изменения по шкалам РФ и КФ не являлись клинически значимыми.

Таким образом, несмотря на то, что все представленные изменения являются статистически достоверными, к клинически значимым могут быть отнесены только изменения по шкалам физического и эмоционального функционирования, слабости, боли и одышки. Изменения шкал ролевого (81,6 против 78,5) и когнитивного (90,8 против 82,2) функционирования в соответствии с международными критериями клинически значимыми не являются.

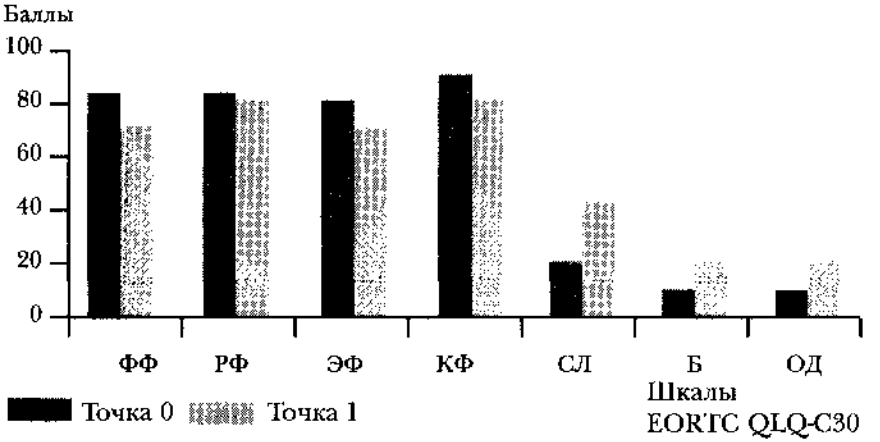


Рис. 20. *Статистически достоверные различия показателей качества жизни у больных лимфогранулематозом [данные МЦИКЖ, 2002]*

В другом исследовании, проведенном МЦИКЖ, целью исследования являлось изучение зависимости показателей КЖ больных лимфомами от градации общесоматического статуса ВОЗ.

В протокол были включены больные неходжкинскими лимфомами (НЛ) и лимфогранулематозом (ЛГМ), показатели КЖ у которых оценивали до начала терапии при помощи опросника EORTC QLQ-C30. В задачу исследования входило выявление различий показателей КЖ данной группы больных при статусе ВОЗ 0 (может нести обычную нагрузку без ограничений) и 1 (амбулаторный больной, ограничен в физической активности, может выполнять легкую работу).

При проведении статистической обработки были получены статистически достоверные различия по шкалам физического и ролевого функционирования, общего качества жизни, слабости и одышки.

ФФ — 81,3 против 63,6; $p<0,05$
РФ — 79,6 против 76,1; $p<0,05$
ОКЖ — 59,9 против 46,6; $p<0,05$
Сл — 25,4 против 41,9; $p<0,05$
ОД — 13,3 против 21,6; $p<0,05$

Полученные различия представлены графически на рис. 21.

В соответствии с международными стандартами к клинически значимым могут быть отнесены изменения по шкалам ФФ, ОКЖ и Сл.

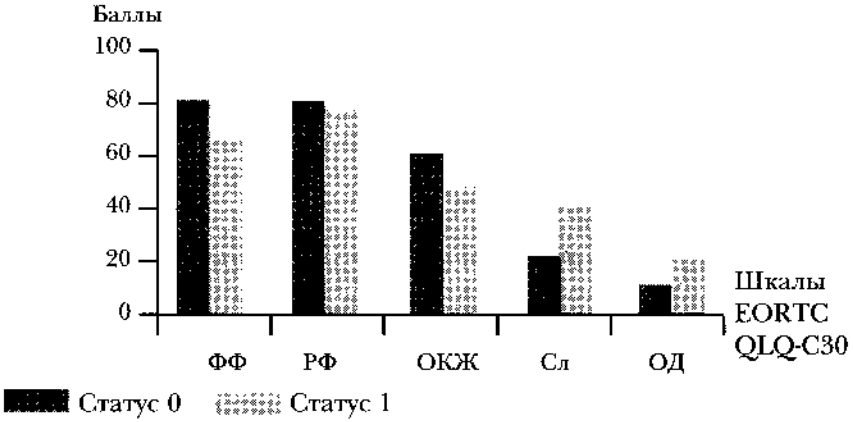


Рис 21. *Статистически достоверные различия показателей качества жизни при сравнении градаций общесоматического статуса [данные МЦИКЖ, 2002]*

Таким образом, отличия по шкалам физического функционирования, общего качества жизни и слабости являются клинически значимыми. Отличия по шкалам ролевого функционирования (79,6 против 76,1) и одышки (13,3 против 21,6) клинически значимыми не являются.

В заключении следует отметить, что анализ и интерпретация результатов исследования КЖ — наиболее сложный этап исследования КЖ. При анализе и интерпретации результатов необходимо учитывать как статистически значимые от-

личия, так и клинически значимые отличия. Определение клинически значимых отличий — новое направление в методологии исследования КЖ и требует дальнейших разработок. Для определения клинически значимых отличий имеются общепринятые международные критерии, изложенные в данной главе. Однако следует иметь в виду, что подходы к определению клинически значимых отличий не являются универсальными и применимы не для всех случаев. Таким образом, при определении клинически значимых отличий следует руководствоваться общепринятыми международными критериями. Обсуждение клинически значимых отличий должно проходить с участием экспертов по исследованию КЖ, клиницистов и специалистов по биостатистике.

2.9. Популяционное исследование качества жизни

Исследование КЖ — надежный и эффективный метод оценки общего благополучия человека. Изучение КЖ является общепринятым в международной практике высокоинформативным, чувствительным и экономичным методом оценки состояния здоровья как населения в целом, так и отдельных социальных групп. Метод позволяет дать количественную оценку многокомпонентных характеристик жизнедеятельности человека — его физического, психологического и социального функционирования. Возможна оценка КЖ одного человека, группы людей, различных слоев населения и общества в целом [37]. Ценная информация может быть получена при проведении скрининга КЖ населения в различных регионах с осуществлением мониторинга в течение необходимого периода времени [30, 32]. В результате подобных исследований появляется возможность регистрации и анализа таких характеристик здоровья популяции, которые не могут быть идентифицированы другим методом.

Для различных институтов общества большую ценность представляют данные о результатах популяционных иссле-

дований КЖ, так называемые популяционные нормы КЖ. Под нормой в данном случае подразумевают значения показателей КЖ населения той или иной страны, того или иного региона. Нормативные показатели КЖ имеются во всех развитых странах мира [86].

Данные о нормативных показателях КЖ могут быть использованы в различных сферах жизни общества [32, 37, 44]:

- при сравнении показателей КЖ определенных групп населения из различных регионов с популяционной нормой;
- при проведении мониторинга КЖ различных слоев населения в течение необходимого периода наблюдения;
- при сравнении показателей КЖ определенной группы больных с популяционной нормой;
- при проведении комплексной оценки эффективности программ в области здравоохранения;
- при разработке реабилитационных программ, мер социальной адаптации для различных категорий населения.

2.9.1. Методология популяционного исследования качества жизни

Методология популяционного исследования КЖ разрабатывается на основании общих принципов исследования КЖ в соответствии с протоколом Международного проекта оценки качества жизни — International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project [47, 86, 199].

Основу протокола популяционного исследования составляет опросник КЖ. Для получения нормативных показателей применяют общие опросники КЖ. Опросники, которые могут использоваться для оценки нормативных показателей КЖ, должны отвечать следующим требованиям:

- многомерность,
- простота заполнения,
- необходимые психометрические свойства.

В последнее время к опроснику оценки КЖ в популяционных исследованиях предъявляют дополнительное требование — его применимость для международных популяционных и клинических исследований [47, 86].

Опросник SF–36 отвечает всем указанным требованиям и является наиболее часто используемым в популяционных исследованиях. Опросник разработан в Институте здоровья США, автор — John E. Ware (The Health Institute, New England Medical Center, Boston, Massachusetts). Именно этот инструмент использован в Международном проекте оценки качества жизни — International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project.

Международный проект оценки качества жизни, цель которого состояла в переводе, валидации опросника SF–36 и получении популяционных норм КЖ для различных стран, является «золотым стандартом» проведения популяционных исследований КЖ. Проект подготовлен в 1991 году международным коллективом экспертов по КЖ. В настоящее время в проекте участвует более 45 стран [47, 86, 183, 199].

В 1998 году специалистами аналитического сектора МЦИКЖ была подготовлена и реализована программа оценки КЖ населения Санкт-Петербурга. В рамках этой программы был разработан протокол популяционного исследования КЖ в российских условиях, проведено определение психометрических свойств российской версии опросника SF–36, получены показатели КЖ населения Санкт-Петербурга, а также выявлены особенности состояния здоровья жителей Санкт-Петербурга (см. главу 3).

2.9.2. Составляющие протокола популяционного исследования качества жизни

Протокол популяционного исследования КЖ следует разрабатывать в соответствии с рекомендациями IQOLA [47]. Особое внимание необходимо уделить следующим составляющим исследования:

- минимальный объем выборки;
- репрезентативность выборки;

- методы сбора данных;
- специальная анкета, учитывающая особенности страны проведения исследования.

Ниже представлена структура популяционного исследования КЖ на примере протокола, разработанного в рамках программы оценки КЖ населения Санкт-Петербурга.

Минимальный объем выборки. Репрезентативность выборки. Методы сбора данных

Минимальный объем выборки рассчитывается с учетом рекомендаций IQOLA и на основании данных пилотного исследования. Пилотное исследование позволяет определить меру вариабельности признака в группах по полу и возрасту, после чего рассчитывается необходимое количество наблюдений для каждой группы. Выборка при проведении популяционного исследования должна быть репрезентативной, как минимум по двум признакам, полу и возрасту.

В исследовании показателей КЖ населения Санкт-Петербурга суммарно выборка состояла из 2114 жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 15 до 85 лет, разделенных на 12 возрастных групп с 5-летним шагом. Выборка являлась репрезентативной по полу и возрасту. Качественная репрезентативность выборки была достигнута путем обеспечения соответствия полового и возрастного деления (сводка о населении Санкт-Петербурга по данным Петербургкомстата) [21], а количественная — путем расчета необходимого числа наблюдений для каждой из возрастных групп. Исследование КЖ выполняли в соответствии с общими принципами проведения социологических исследований [3, 17].

В случае исследования нормативных показателей КЖ населения Санкт-Петребурга использовали стратификационный подход. Внутри каждой страты осуществляли пропорциональное размещение объема выборки, совпадающее с долей отбора из генеральной совокупности по полу и возрасту. Сбор данных осуществляли методом анкетирования на основе использования прямого опроса респондентов. После разъяснения целей и задач исследования опросник SF–36 и специальная анкета заполнялись респондентом самостоятельно.

Специальная анкета для популяционного исследования КЖ

В соответствии с рекомендациями IQOLA разрабатывается анкета, учитывающая особенности региона исследования. В анкету включают вопросы содержательного и демографического характера. Окончательный вариант анкеты формируют после проведения пилотного исследования.

Для проведения популяционного исследования КЖ населения Санкт-Петербурга была разработана специальная анкета, апробированная и модифицированная после проведения пилотного исследования. Анкета состояла из 16 вопросов и включала демографические характеристики (пол, возраст, занятость, образование, семейный статус) и вопросы содержательного характера, дающие информацию об уровне доходов, условиях жизни и частоте обращаемости за медицинской помощью. Помимо этого, в анкету был включен список хронических заболеваний, разработанный в соответствии с современной классификацией болезней.

Автоматизированный опросник.
База данных и программное обеспечение

Для ввода, обработки и анализа информации, полученной при проведении анкетирования населения, удобно пользоваться автоматизированным опросником. В рамках исследования показателей КЖ населения Санкт-Петербурга был разработан автоматизированный опросник в программной среде Access 97. Электронная версия опросника включала в себя специальные модули на языке VBA 5.0, что позволило вычислять показатели КЖ непосредственно после ввода анкетных данных для каждого респондента.

Для ввода данных анкетирования были разработаны эргономичные многостраничные экранные формы. Показатели КЖ вычисляли непосредственно после ввода анкетных данных для каждого респондента. Сортировку, поиск и фильтрацию записей осуществляли стандартными средствами СУБД.

Первичная статистическая обработка обеспечивала определение для заданных групп респондентов дескриптивных статистических данных, включая количество наблюдений,

средние значения показателей, среднеквадратичные отклонения. Для многомерного корреляционного, факторного анализа, проверки гипотез о различии средних значений в подгруппах таблицы Access 97 экспортировались в пакет статистической обработки данных SPSS 9.0.

2.9.3. Статистические методы анализа данных популяционного исследования качества жизни

В протоколе популяционного исследования КЖ должны быть указаны методы статистической обработки данных исследования. Ниже представлены методы статистической обработки, применявшиеся в популяционном исследовании КЖ населения Санкт-Петербурга.

Сравнение средних величин в группах, различающихся по полу, возрасту, образованию и другим параметрам, осуществляли методами непараметрической статистики, так как распределение в сравниваемых группах не было нормальным, генеральные дисперсии в них отличались по критерию Фишера [19]. Для сравнения несвязанных выборок использовали тест Манн-Уиттни (Mann-Whitney U-test). Различие между средними значениями считали достоверным при $p<0,05$.

Проверка психометрических свойств опросника состояла в оценке внутреннего постоянства вопросов, дискриминантной валидности и надежности.

Внутреннее постоянство, характеризующееся корреляцией вопросов и соответствующей им шкалы, считают удовлетворительным, если при оценке корреляций вопросов и соответствующих им шкал коэффициент корреляции равен или больше 0,4 [199].

Дискриминантную валидность, характеризующую выраженность корреляции вопросов и соответствующей им шкалы в сравнении с корреляциями вопросов с другими шкалами, считают удовлетворительной, если число корреляций между вопросами и соответствующей им шкалой значительно выше корреляций вопросов с другими шкалами [52].

Анализ надежности шкал русской версии опросника SF–36 определяли посредством вычисления коэффициента

Кронбаха α. Значение α выше 0,7 свидетельствует о достаточно высокой надежности шкалы для групповых исследований [199].

Методы обработки пропущенных значений — важный компонент любого исследования КЖ. Пригодным для шкалирования является опросник, в котором по каждой шкале имеется более 50% ответов. Пропуски ответов восполняют в процессе шкалирования с помощью специального программного обеспечения. Те пропуски, которые остаются после шкалирования, обрабатывают методом максимизации математического ожидания (EM — Estimation Maximization). При этом возможно использование программного пакета SPSS 9.0 for Windows.

Таким образом, популяционное исследование КЖ должно проводиться в соответствии со специально разработанным для этой цели протоколом. Основными требованиями к протоколу и популяционному исследованию являются следующие:

- протокол разрабатывают до начала исследования;
- протокол разрабатывают на основании общепринятых в международной практике стандартов;
- в ходе популяционного исследования необходимо строгое соблюдение всех требований протокола.

Глава 3

Популяционное исследование качества жизни населения Санкт-Петербурга

Впервые в России проведено популяционное исследование КЖ, в результате которого получены показатели КЖ населения Санкт-Петербурга. Исследование проведено с использованием общепринятого в международной практике опросника SF–36 в соответствии с требованиями Международного проекта IQOLA, разработанного для проведения популяционных исследований КЖ. Исследование выполнено в соответствии со специальным протоколом, состоящим из следующих разделов: минимальный объем выборки, репрезентативность выборки, методы сбора данных, специальная анкета, учитывающая особенности страны проведения исследования.

3.1. Описание выборки

Основная выборка включала 2114 жителей Санкт-Петербурга в возрасте от 15 до 85 лет, в том числе 895 мужчин и 1219 женщин. Выборка является репрезентативной для населения Санкт-Петербурга по полу и возрасту [17, 19, 21]. Она была сформирована после исключения анкет, не содержащих сведений о поле и возрасте, и апостериорного ремонта выборки в возрастных группах (с помощью датчика случайных чисел) из выборки 2275 человек.

Структура выборки характеризуется распределением респондентов по полу, возрасту, образованию, трудовой занятости, семейному статусу, материальным и жилищным условиям (табл. 18, 19).

Таблица 18

Распределение выборки населения Санкт-Петербурга по полу и возрасту

Возраст	Количество анкет		Процент от объема выборки (%)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
От 15 до 19 лет	83	92	3,9	4,4
От 20 до 24 лет	159	120	7,5	5,7
От 25 до 29 лет	73	77	3,5	3,6
От 30 до 34 лет	58	87	2,7	4,1
От 35 до 39 лет	70	108	3,3	5,1
От 40 до 44 лет	77	133	3,6	6,3
От 45 до 49 лет	75	118	3,5	5,6
От 50 до 54 лет	70	120	3,3	5,7

Продолжение таблицы 18

Возраст	Количество человек		Процент от объема выборки (%)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
От 55 до 59 лет	49	86	2,3	4,1
От 60 до 64 лет	72	99	3,4	4,7
От 65 до 69 лет	45	80	2,1	3,8
70 лет и старше	64	99	3,0	4,7

Таблица 19

Характеристика репрезентативной выборки населения Санкт-Петербурга

Характеристика	Количество человек	Процент от объема выборки (%)
Объем выборки	2114	100
Пол:		
Мужчины	895	42,3
Женщины	1219	57,7
Трудовая занятость:		
Около 8 часов в день	915	43,4
Более 10 часов в день	426	20,2
Неполная рабочая неделя	89	4,2
Случайные заработки	92	4,4
Неработающие	82	3,9
Пенсионеры	402	19,0
Учащиеся, студенты	222	10,5
Не указана	32	1,5
Образование:		
Неполное среднее	154	7,3
Среднее	533	25,2
Специальное среднее	665	31,5
Высшее	732	34,6
Не указано	30	1,4
Семейный статус:		
Замужем (женат)	1067	50,5
Не замужем (холост)	563	26,6
Разведен (-а)	246	11,6
Вдова (-ец)	216	10,2
Уровень доходов:		
Крайне низкий	315	14,9
Низкий	1112	52,6
Средний	577	27,3
Выше среднего	99	4,7
Не указан	10	0,5
Жилищные условия:		
Отдельная квартира	1381	65,3

Продолжение на стр. 116

Продолжение таблицы 19

Характеристика	Количество человек	Процент от объема выборки (%)
Собственный дом	310	14,7
Коммунальная квартира	213	10,1
Снимаю квартиру	123	5,8
Нет постоянного жилья	65	3,1
Не указаны	22	1,0

3.2. Качество данных и психометрические свойства опросника

Качество данных является обязательным компонентом при оценке нормативных показателей КЖ. Этот параметр характеризуется степенью заполняемости опросника и его психометрическими свойствами [47]. Характеристика качества данных и психометрические свойства опросника SF–36 в репрезентативной выборке населения Санкт-Петербурга представлены в таблице 20.

Таблица 20

Характеристика качества данных и психометрические свойства опросника SF–36

Характеристика	Значение
Пропущенные ответы (доля пропущенных ответов для всех анкет), %	3,31
Доля респондентов, которые ответили не менее чем на 50% вопросов каждой шкалы, %	84
Доля анкет без логических противоречий, %	86,6
Результаты анализа корреляций:	
Число корреляций ответов и соответствующей им шкалы > 0,4	35/35
То же, %	100%
Число корреляций ответов и соответствующей им шкалы > 0,7	28/35
То же, %	80%
Число корреляций ответов и соответствующей им шкалы > 0,8	12/35
То же, %	34%

Продолжение на стр. 117

Продолжение таблицы 20

Характеристика	Значение
Число корреляций ответов и соответствующей им шкалы 0,9	1/35
То же, %	3%
Число корреляций ответов и соответствующей им шкалы, превышающих корреляции ответов с другими шкалами	28/35
То же, %	80%
Доля шкал, у которых коэффицент Кронбаха α:	
α <0,7	2/8
α от 0,7 до 0,8	5/8
α >0,8	1/8

Как видно из данных таблицы, доля пропущенных ответов для всех шкал составляет 3,3%, доля респондентов, которые ответили не менее чем на 50% вопросов каждой шкалы — 84 %, а доля анкет без логических противоречий — 86,6 %. Все вышеуказанные характеристики отвечают общепринятым требованиям к качеству данных [47].

Внутреннее постоянство, характеризующееся корреляцией вопросов и соответствующей им шкалы, является для SF–36 в данном исследовании удовлетворительным, так как для всех вопросов, как видно из данных таблицы 20, коэффициент корреляции вопросов и соответствующих им шкал больше 0,4.

Дискриминантная валидность опросника, характеризующаяся выраженностью корреляции вопросов и соответствующей им шкалы в сравнении с корреляцией вопросов с другими шкалами, также является удовлетворительной, так как для большинства вопросов число корреляций с соответствующей им шкалой значительно выше, чем с другими шкалами.

В таблице 21 представлены значения коэффициента Кронбаха, характеризующего надежность опросника для всех шкал SF–36. Для групповых исследований он должен быть больше 0,7. Нами получены высокие значения коэффициента Кронбаха для большинства шкал опросника за исключением шкал ОЗ и СФ.

Таблица 21

Значения коэффициента Кронбаха α для шкал опросника SF–36

Шкала	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ
Коэффициент Кронбаха α	0,9	0,8	0,8	0,6	0,8	0,6	0,7	0,8

Полученные результаты согласуются с характеристиками качества данных исследований, проведенных в других странах [183]. Российская версия опросника SF–36, использованная для оценки показателей КЖ населения Санкт-Петербурга, обладает необходимыми психометрическими свойствами.

3.3. Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга

В таблице 22 представлены средние значения и стандартные отклонения показателей КЖ жителей Санкт-Петербурга, а также соответствующие параметры у мужчин и женщин, определенные в репрезентативной выборке.

Таблица 22

Средние значения показателей качества жизни населения Санкт-Петербурга *

Показатели	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ
Все население (n=2114)	79,6 (22,0)	64,9 (37,0)	66,4 (25,0)	54,1 (19,4)	56,2 (18,2)	68,0 (22,1)	66,5 (36,7)	58,0 (16,4)
Пол:								
Мужчины (n=895)	83,7 (21,2)	70,5 (35,0)	69,4 (25,7)	57,5 (19,5)	60,1 (17,7)	71,6 (22,3)	70,9 (34,9)	61,8 (15,9)
Женщины (n=1219)	76,5 (22,0)	60,7 (37,8)	64,2 (24,1)	51,6 (18,9)	53,3 (17,9)	66,7 (21,6)	63,3 (37,6)	55,2 (16,1)

* В скобках указано стандартное отклонение показателей.

Средние значения показателей КЖ жителей Санкт-Петербурга для 8 шкал опросника SF–36 колеблются от 54,1 (шкала общего здоровья) до 79,6 (шкала физического функционирования). Сравнение показателей КЖ жителей Санкт-Петербурга с данными, полученными для населения США, страны, в которой разработан опросник SF–36, выявило следующие закономерности (рис. 22). Относительное распределение значений шкал опросника SF–36, за исключением шкал жизнеспособности и общего здоровья, одинаково для Санкт-Петербурга и США. Как для населения США, так и для жителей Санкт-Петербурга самое высокое значение КЖ наблюдается для шкалы физического функционирования. Далее имеет место распределение шкал в убывающей последовательности: СФ, РЭФ, РФФ, Б, ПЗ. Единственное отличие состоит в том, что самые низкие показатели для США получены по шкале жизнеспособности, а для Санкт-Петербурга по шкале общего здоровья. В выборке населения Санкт-Петербурга значение шкалы жизнеспособности выше, чем шкалы общего здоровья (56,2 против 54,1).

Что касается абсолютных значений показателей КЖ, их величины по всем шкалам опросника ниже для населения Санкт-Петербурга, чем для США [86, 140]. Причем эти отличия связаны в большей степени с психологическим, чем

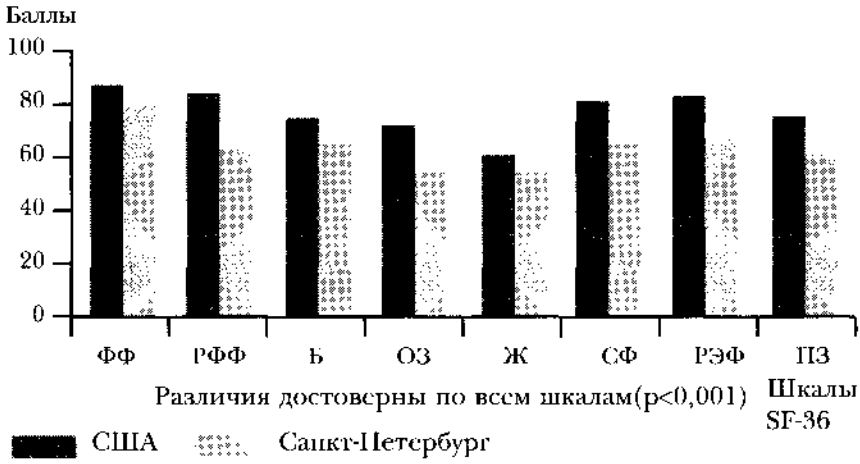


Рис. 22. *Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга (n=2114) и США (n=2474) (опросник SF–36)*

с физическим функционированием. Так, показатели РЭФ, ПЗ и ОЗ у жителей Санкт-Петербурга оказались ниже, чем у жителей США, соответственно на 17, 23 и 25 %. Социальное функционирование у жителей Санкт-Петербурга на 17 % ниже, чем в США. При этом жизнеспособность ниже всего на 8 %. Однако эти различия варьируют в различных возрастных группах. В большей степени они проявляются в старшем возрасте, в молодом возрасте они незначительны.

Значения показателей КЖ у мужчин и женщин Санкт-Петербурга отличаются по всем шкалам опросника SF–36. Параметры КЖ у мужчин выше, чем у женщин (табл. 22, рис.23).

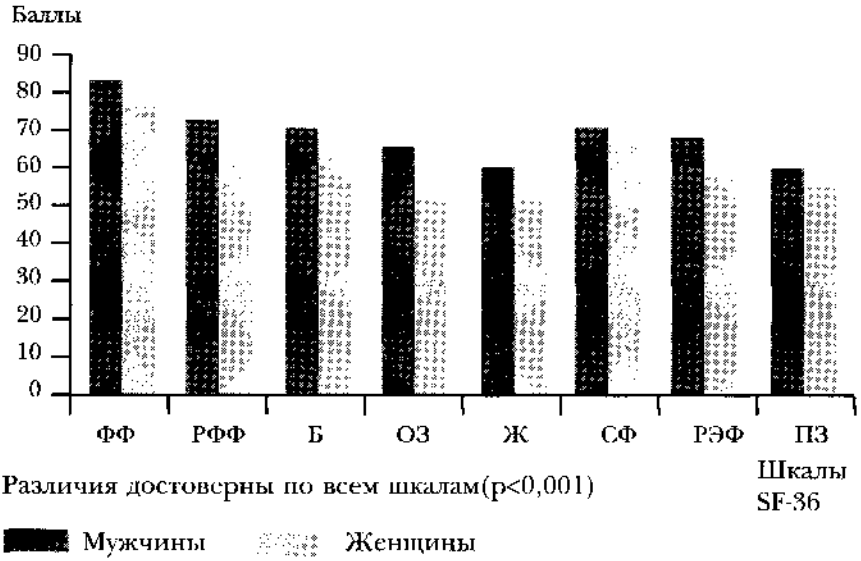


Рис. 23. *Показатели качества жизни мужчин и женщин населения Санкт-Петербурга (опросник SF–36) [данные МЦИКЖ, 2000]*

Причем статистически значимые отличия получены для всех шкал опросника SF–36, т.е. в целом у женского населения Санкт-Петербурга показатели физического, психологического и социального функционирования ниже, чем у мужчин. Однако эти различия варьируют в различных возраст-

ных группах. В молодом возрасте эти отличия менее выражены. Различия в показателях КЖ между мужчинами и женщинами в большей степени проявляются в возрасте 45–65 лет. У женщин снижение показателей КЖ, связанных с психологическим функционированием, происходит значительно быстрее с возрастом, чем у мужчин. Самый большой разрыв в показателях шкал РЭФ и ПЗ наблюдается в возрасте 50–60 лет. Так, РЭФ в возрастных группах 50–54 года и 55–59 лет у женщин на 25 % ниже, чем у мужчин. Эти различия по шкале ПЗ составляют 20%. Социальное функционирование у женщин относительно мужчин наиболее низкое в группе 50–54 года (73,6 в сравнении с 62,8). Что касается шкал, связанных с физическим функционированием, максимальные отличия между мужчинами и женщинами проявляются в возрасте 45–65 лет. Для шкалы общего здоровья максимальные отличия показателей выявлены в возрастной группе 20–24 года (71,9 в сравнении с 63,5). В пожилом возрасте, после 65 лет, различия показателей КЖ между мужчинами и женщинами статистически не значимы. Полученные отличия совпадают с данными других исследований. Согласно данным сравнительных исследований КЖ у мужчин и женщин, выполненных в различных странах, параметры КЖ у мужчин выше, чем у женщин [183].

На рисунках 24, 25 и 26 представлена возрастная динамика показателей КЖ для всех шкал опросника. Как видно из рисунков, происходит достоверное снижение показателей КЖ с возрастом. Из 12 возрастных групп с шагом в 5 лет максимально высокие значения КЖ по большинству шкал обнаружены для возрастной группы 20–24 года. В возрасте 25–45 лет наблюдается стабилизация параметров КЖ с некоторой тенденцией снижения значений шкал, связанных с физическим функционированием. В возрасте 45–49 лет происходит статистически значимое ухудшение показателей по шкалам ФФ, РФФ и Б по сравнению с группой 40–44 года. Заметное снижение социального функционирования наблюдается в группе 55–59 лет по сравнению с группой 50–54 года. В старшем возрасте, после 65 лет, имеет место статистически значимое снижение показателей КЖ по большинству шкал опросника SF–36.

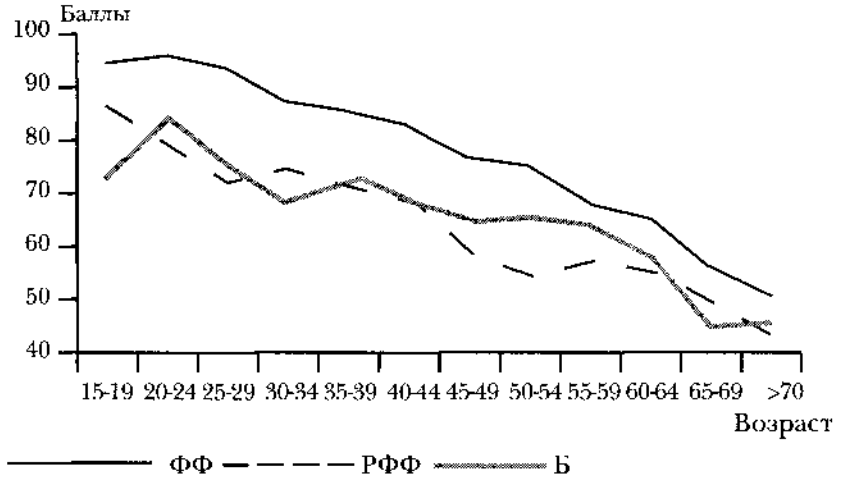


Рис. 24. *Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга в различных возрастных группах (физическое функционирование – ФФ, ролевое физическое функционирование –РФФ, боль – Б) [данные МЦИКЖ, 2000]*

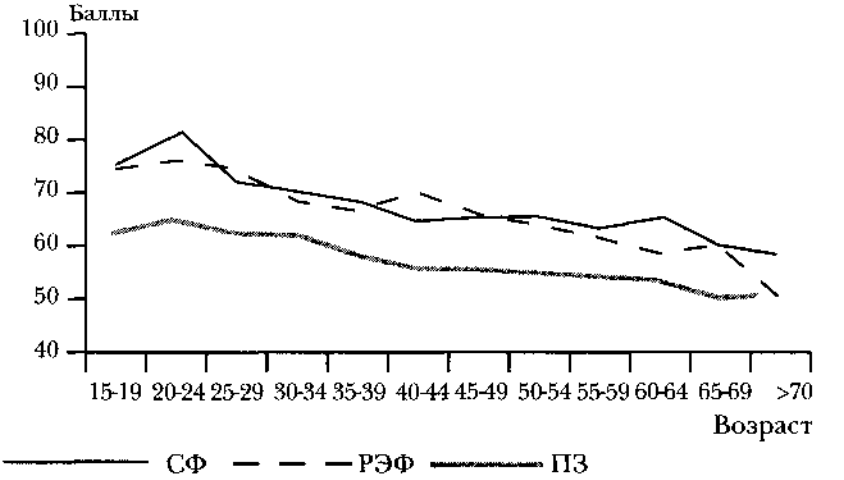


Рисунок 25. *Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга в различных возрастных группах (социальное функционирование – СФ, ролевое эмоциональное функционирование – РЭФ, психологическое здоровье – ПЗ) [данные МЦИКЖ, 2000]*

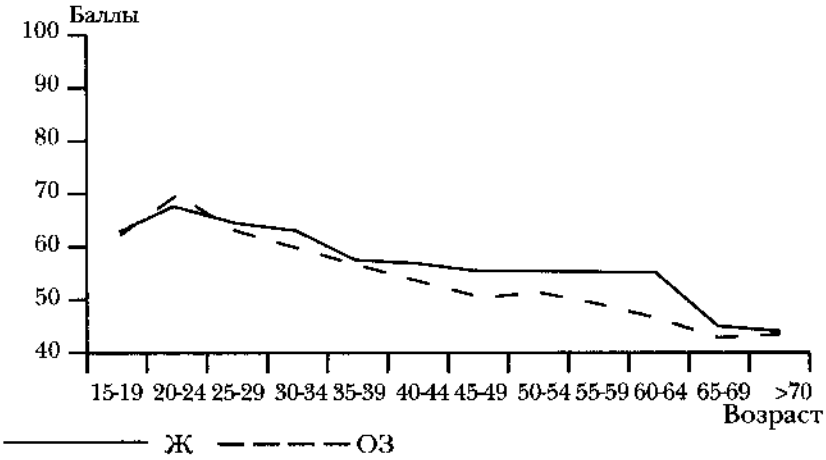


Рисунок 26. *Показатели качества жизни населения Санкт-Петербурга в различных возрастных группах (жизнеспособность – Ж, общее здоровье – ОЗ) [данные МЦИКЖ, 2000]*

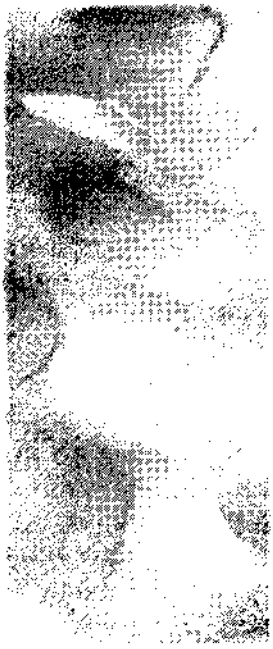
Возрастная динамика показателей КЖ населения Санкт-Петербурга совпадает с общими закономерностями изменения КЖ с возрастом, однако имеются и некоторые особенности. Снижение показателей КЖ с возрастом, выявленное для населения Санкт-Петербурга, совпадает с данными о КЖ населения других стран. Однако для большинства стран в основном характерно снижение показателей КЖ, связанных с физическим функционированием; при этом показатели, связанные с психическим здоровьем, снижаются с возрастом в меньшей степени. Для населения Санкт-Петербурга характерно значительное снижение с возрастом показателей КЖ, связанных с психологическим функционированием. Так, значение шкалы ПЗ в молодом возрасте (15–34 года) достаточно высокое и снижается на 30% в возрасте после 65 лет. По данным аналогичного исследования, выполненного в Швеции, ПЗ практически не меняется с возрастом [183]. Социальное функционирование также существенно, на 30%, снижается с возрастом в выборке Санкт-Петербурга. У населения Швеции социальное функционирование с возрастом снижается только на 10 %. Полученные значения показателей КЖ в различных возрастных группах позволяют использовать их

в сравнительных исследованиях КЖ больных соответствующего возраста.

Таким образом, впервые в России выполнено популяционное исследование КЖ в соответствии с международными стандартами. Показано, что российская версия опросника SF–36 обладает необходимыми психометрическими свойствами и является приемлемой для проведения популяционных исследований оценки КЖ и состояния здоровья в России. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейших популяционных исследованиях КЖ, в клинических исследованиях и клинической практике, а также при разработке и оценке эффективности медико-социальных программ в области охраны здоровья населения и в социальной сфере.

Глава 4

Исследование качества жизни в кардиологии



Первые серьезные исследования КЖ в клинической медицине были выполнены при сердечно-сосудистых заболеваниях. Их результаты позволили понять, что традиционные критерии оценки терапевтической эффективности, опирающиеся на широкий спектр лабораторных и инструментальных показателей, отражают лишь физическую составляющую картины болезни. Они не дают полного представления о жизненном благополучии пациента, включающем, наряду с физическим, психологическое, эмоциональное, духовное и социальное функционирование больного. Изучение КЖ в кардиологии с принципиально новых позиций раскрывает многоплановую картину болезни, дает представление об основных сферах жизнедеятельности пациента: физической, психологической, духовной, социальной, финансовой. КЖ, связанное со здоровьем, включает компоненты, позволяющие провести дифференцированный анализ влияния болезни и лечения на состояние больного. Данные о КЖ позволяют осуществлять постоянный мониторинг состояния больного и, в случае необходимости, проводить коррекцию терапии. Оценка КЖ, сделанная самим больным, является ценным и надежным показателем его общего состояния.

Было установлено, что показатели КЖ пациентов, получающих лечение по поводу гипертонической болезни, существенно различаются в зависимости от того, кто проводит его оценку: больные, врачи, друзья или родственники больных [209]. Было изучено КЖ у 75 больных, страдающих гипертонической болезнью, после проведения гипотензивной терапии. С точки зрения лечащих врачей было достигнуто 100% улучшение КЖ больных, так как удалось добиться полного контроля артериального давления и пациенты не предъявляли жалоб в связи с проводимым лечением. Однако когда были проанализированы результаты опроса больных, оказалось, что только 48% из них чувствуют себя лучше, 8% — хуже и 44% не отметили каких-либо изменений в своем состоянии. Оценка КЖ больных, сделанная их друзьями и родственниками, отличалась как от точки зрения врачей, так и от мнения больных: 25% считали, что имеются незаметные или слабые побочные эффекты, 45% отметили умеренные неблагоприятные изменения, 30% были уверены в существенном ухудшении КЖ после начала гипотензивной терапии (рис. 27).

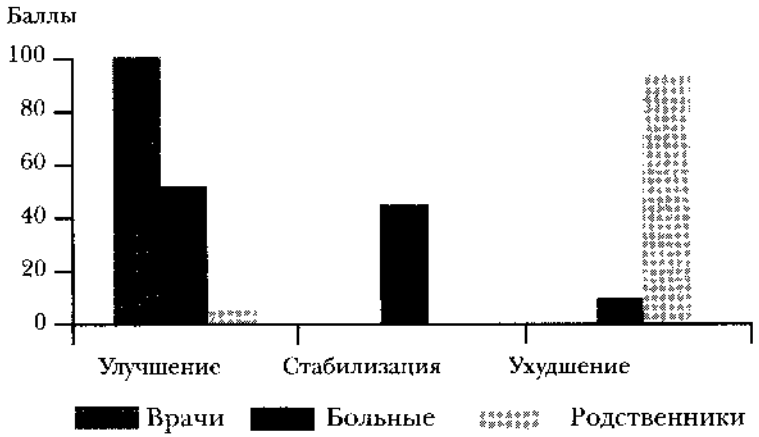


Рис. 27. Оценка эффекта терапии гипертонической болезни врачами, больными и их родственниками [Williams G. H., 1998]

Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что нередко информация о состоянии больного, опирающаяся только на точку зрения врача, обобщающего как данные лабораторно-инструментальных исследований, так и собственные впечатления, оказывается недостаточной для создания полной картины болезни, включающей не только физиологические константы, но и психологические, социальные и духовные аспекты жизни больного.

4.1. Инструменты оценки качества жизни в кардиологии

В связи с тем, что изучение КЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях началось относительно давно, когда перечень инструментов оценки КЖ был весьма ограничен, в первых исследованиях зачастую применяли «суррогатные» индексы КЖ.

В современных исследованиях используют стандартные опросники, характеризующиеся высокой степенью валидности, надежности и чувствительности. Среди общих опросников, наиболее часто используемых в клинической практике для оценки КЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях, следует отметить следующие:

- Sickness Impact Profile;
- Nottingham Health Profile;
- Quality of Well-Being Scale;
- Psychological General Well-being Index;
- Psychological Well-Being Schedule;
- Hospital Anxiety and Depression Scale;
- McMaster Health Index Questionnaire;
- MOS-SF–36.

Перечень наиболее распространенных специальных опросников, применяемых в кардиологии, представлен в таблице 23.

Таблица 23

Специальные опросники качества жизни, применяемые в кардиологии

Название опросника	Автор	Год создания
Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	Rector et al.	1993
Quality of Life Questionnaire in Severe Heart Failure	Wiklund et al.	1987
Guyatt's Chronic Heart Failure Questionnaire (CHQ)	Guyatt et al.	1988
Ferrans and Powers' Quality of Life Index (CARDIAC)	Ferrans and Powers	1985
Rehabilitation Questionnaire	Stocksmeier	1979
Palmer's Symptom Checklist and Battery	Palmer et al.	1992
Bulpitt's Hypertension Questionnaire and Batteries	Bulpitt	1982
Quality of Life Impairment Scale — Hypertension	Sengupta et al.	1975
The Seattle Angina Questionnaire (SAQ)	Spertus	1992

Следует обратить внимание на то, что в настоящее время имеется достаточно обширный арсенал средств оценки КЖ в том или ином разделе кардиологии. Так, для оценки КЖ при артериальной гипертензии (АГ) применяют целый ряд опросников и шкал, которые описывают различные параметры КЖ больного [206]. Среди них заслуживают внимания опросники, оценивающие:

- благополучие (Psychological General Well-Being Index, Profile and Mood State, General Health Questionnaire, Symptom Rating Scale);
- симптомы (Health Status Index);
- сексуальную функцию (Sexual Symptom Distress Index);
- нарушения сна (Sleep Dysfunction Scale);

- побочные эффекты лечения (Complaint Rate, Minor Symptom Evaluation Profile, Subjective Symptom-Assessment Profile, Aspect Scale);
- когнитивную функцию (стандартные поведенческие тесты по оценке памяти, концентрации, тревожности, восприятия и т.д.).

Необходимо отметить, что правильный выбор опросника играет ключевую роль в получении достоверной и корректной информации, соответствующей задачам исследования.

4.2. Возможности метода исследования качества жизни в кардиологии

Концепция исследования КЖ имеет широкие возможности применения в кардиологии и позволяет:

- оптимизировать проведение стандартизации методов лечения;
- осуществлять экспертизу новых методов лечения, опираясь на международные критерии, принятые в большинстве развитых стран;
- повысить качество экспертизы новых лекарственных препаратов;
- обеспечить полноценный индивидуальный мониторинг состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов после кардиохирургических операций;
- разрабатывать прогностические модели для многих сердечно-сосудистых заболеваний;
- проводить социально-медицинские популяционные исследования с выделением групп риска в отношении сердечно-сосудистой патологии;
- обеспечить динамическое наблюдение за группами риска и оценить эффективность превентивных программ;
- изучать и проводить экономическое обоснование методов лечения с учетом фармакоэкономических показателей: «цена-качество», «стоимость-эффективность» и т.д.

4.2.1. Влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного

В крупном исследовании, проведенном в 15 кардиологических центрах Швеции, было предпринято изучение показателей КЖ у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [173]. В исследование был включен 2121 больной. Оценку КЖ проводили с помощью трех опросников: Physical Activity Scale, Nottingham Health Profile (NHP), Psychological General Well Being Index. Одной из задач исследования было сравнение параметров КЖ больных ИБС и здоровых. В группу сравнения вошли 1027 здоровых мужчин, соответствующих выборке больных по возрасту.

На рисунке 28 представлена сравнительная характеристика показателей КЖ мужчин с ИБС 60–64 лет и контрольной группы. Оценку КЖ проводили с помощью опросника NHP. Структура этого опросника такова, что чем выше балл по шкале, тем хуже КЖ. Как видно из данных рисунка 28, по всем 6 шкалам опросника показатели КЖ мужчин, больных ИБС, были ниже, чем у здоровых. Причем параметры эмоционального функционирования, боли, подвижности оказались более чем в 2 раза ниже в группе больных. Что же касается уровня энергии, его значение было в несколько раз ниже у больных, чем у здоровых. Та же закономерность прослеживалась для параметров КЖ второй части опросника NHP (рис. 29).

Согласно данным другого исследования, все параметры КЖ, изученные с помощью опросника SF–36, были ниже у больных застойной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), чем в выборке здоровых лиц [7]. В исследование были включены 30 мужчин с ИБС и ХСН II-IV классов по NYHA с фракцией выброса менее 45%. Средний возраст выборки составил 57±2 года.

Как видно из рисунка 30, особенно страдала физическая составляющая КЖ больных: шкалы физического, ролевого физического функционирования и боли. В большей степени было снижено ролевое физическое функционирование (20,0 против 90,0). Также у больных заметно снижались показатели общего здоровья (34,3 против 73,2). В

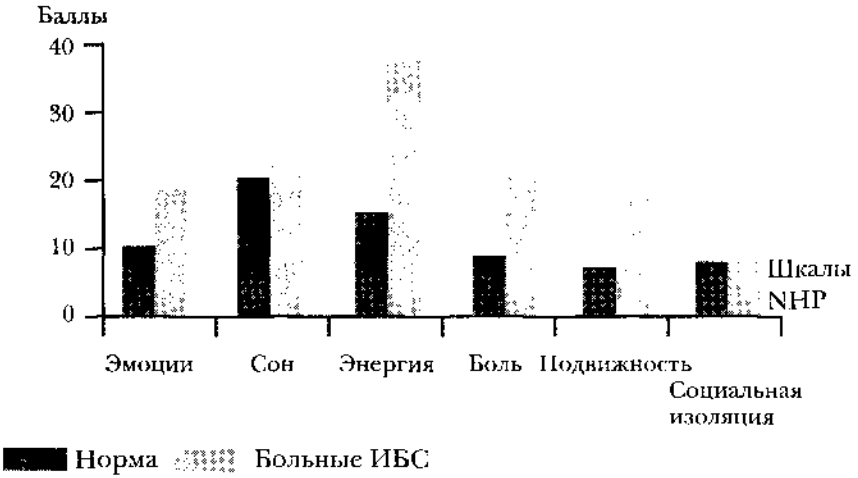
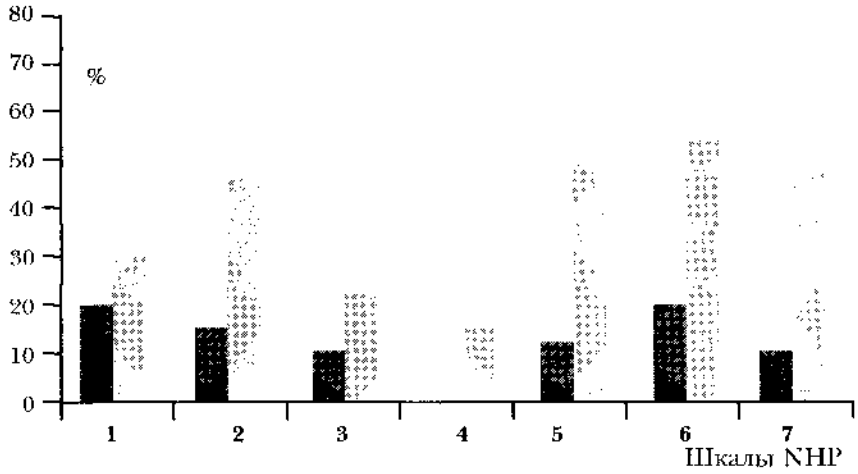


Рис. 28. *Показатели качества жизни больных ишемической болезнью сердца (1-я часть опросника NHP) [Sjoland H., et al., 1997]*



1 — работа; **2** — домашнее хозяйство; **3** — социальная жизнь; **4** — семейная жизнь; **5** — половая жизнь; **6** — увлечения; **7** — отдых.

Норма Больные ИБС

Рис. 29. *Показатели качества жизни больных ишемической болезнью сердца (2-я часть опросника NHP) [Sjoland H., et al., 1997]*

рамках этого исследования также проводили сравнение показателей КЖ больных с различной сердечно-сосудистой патологией. Представленные на рисунке 31 данные о КЖ больных ХСН, стенокардией и суправентрикулярной тахикардией, позволяют проанализировать значения показателей КЖ в зависимости от нозологии. Больные ХСН отличались от больных суправентрикулярной тахикардией более низким физическим и эмоциональным функционированием. В сравнении с больными стенокардией пациенты с ХСН характеризовались более высокими показателями большинства шкал опросника SF–36. Таким образом, из трех групп больных с различной кардиальной патологией наиболее низкие параметры КЖ, за исключением показателя психического здоровья, были выявлены при стенокардии.

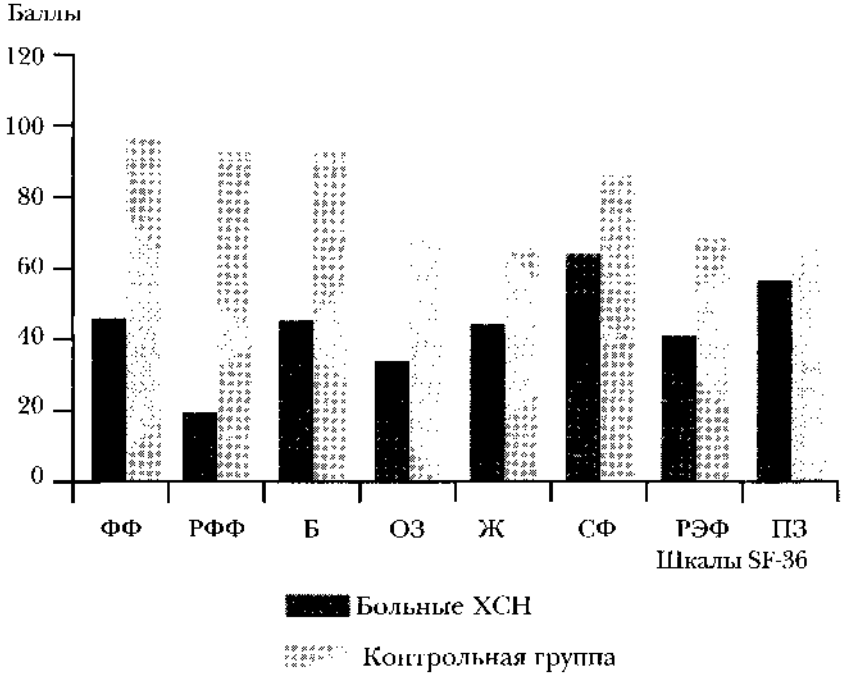


Рис. 30. *Показатели качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью и здоровых (опросник SF–36) [Недошивин А.О. и др., 1999]*

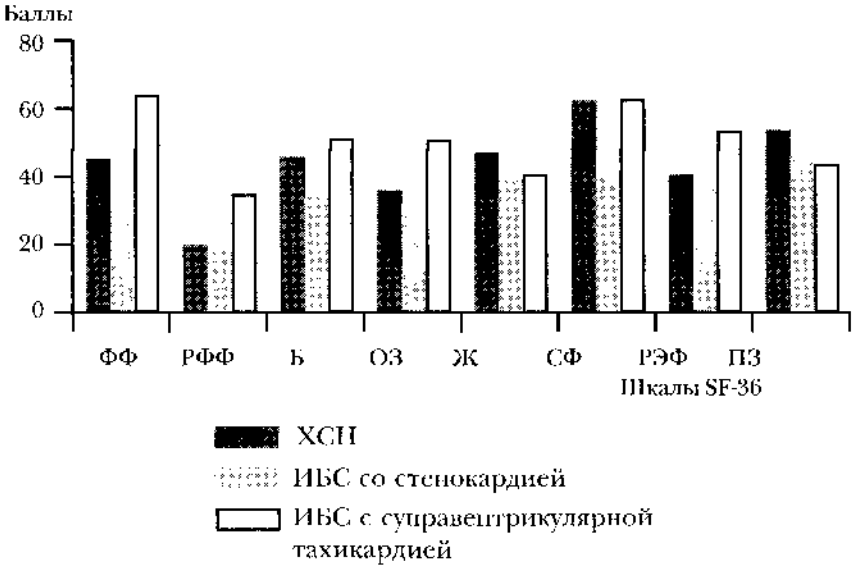


Рис. 31. Показатели качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью, стенокардией и суправентрикулярной тахикардией (опросник SF 36) [Недошивин А.О. и др., 1999]

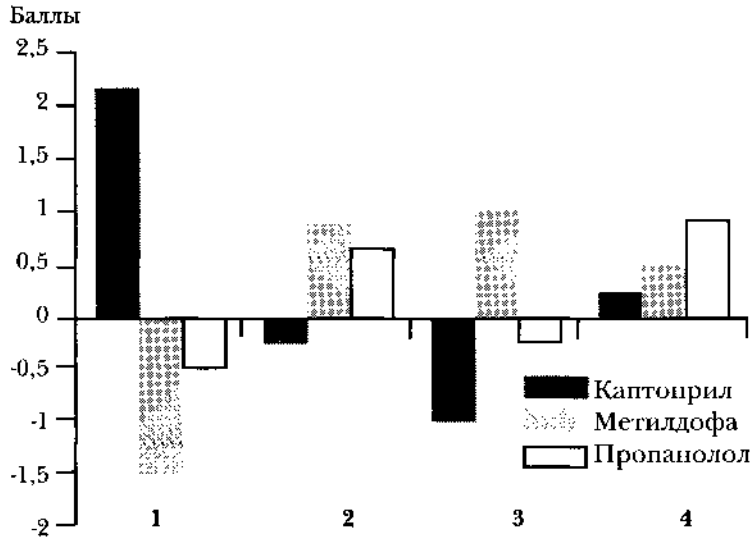
4.2.2. Качество жизни как критерий эффективности лекарственных препаратов

В настоящее время для лечения такого распространенного заболевания как АГ имеется большой арсенал гипотензивных препаратов. Многие современные антигипертензивные средства (АГС) обладают сравнимой эффективностью в отношении контроля уровня АД, предупреждения преждевременной смерти и общей выживаемости больных. В этой ситуации особое значение приобретает такой интегральный критерий оценки эффективности препарата как КЖ больного.

В некоторых отечественных изданиях представлены данные ряда международных исследований, посвященных изучению влияния АГС на параметры КЖ больного [6]. Представляют интерес результаты двух клинических исследований, демонстрирующих разнообразный спектр изменений показателей КЖ, наблюдающихся на фоне приема различных АГС у больных АГ.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном под руководством S.H. Groog, приняли участие 626 больных с мягкой и умеренной АГ [209]. Больным назначали один из трех АГС: каптоприл, метилдофа или пропранолол. Ответ на лечение оценивали через 24 недели после начала приема препаратов. Исследование КЖ проводили с помощью следующих опросников: General Well Being, Physical Symptoms Distress Index, Work Performance, Sexual Symptoms Distress Index. Они включали шкалы общего благополучия, физического, когнитивного и сексуального функционирования, дистресса, депрессии, способности к работе и социальной активности. Параметры КЖ оценивали до начала лечения и после его завершения. Через 24 недели после начала лечения результаты контроля уровня АД были сходными в трех группах. Однако было показано, что изучаемые препараты по-разному влияют на КЖ больных с мягкой и умеренной АГ. Установлено, что общее КЖ было существенно выше у пациентов, получавших каптоприл в сравнении с больными, принимавшими метилдофу. На фоне приема каптоприла были не столь выражены побочные эффекты терапии, в меньшей степени отмечались сексуальные нарушения и были зарегистрированы более высокие значения показателей общего благополучия и жизненной удовлетворенности, способности к работе, когнитивного функционирования. У больных, получавших метилдофу, было выявлено ухудшение показателей жизненной удовлетворенности, депрессии, физических симптомов, сексуального функционирования. Применение пропранолола вело к улучшению когнитивного функционирования и социального участия, но также сопровождалось ухудшением физических показателей и сексуальными дисфункциями (рис. 32). Отмена препарата из-за побочных эффектов при приеме каптоприла была проведена у 8% больных, при приеме пропранолола и метилдофы — 13% и 20% соответственно.

Другим исследованием, заслуживающим внимания в этой связи, является многоцентровое исследование «Каптоприл и качество жизни», проведенное совместно отечественными и немецкими кардиологами в начале 90-х го-



1 — индекс общего благополучия; **2** — индекс физического дистресса; **3** — индекс работоспособности; **4** — индекс сексуальной дисфункции.

Баллы выше нуля — улучшение, баллы ниже нуля — ухудшение показателей КЖ.

Рис. 32. *Изменения показателей качества жизни больных гипертонической болезнью через 24 недели приема гипотензивных препаратов [Williams G.H., 1998]*

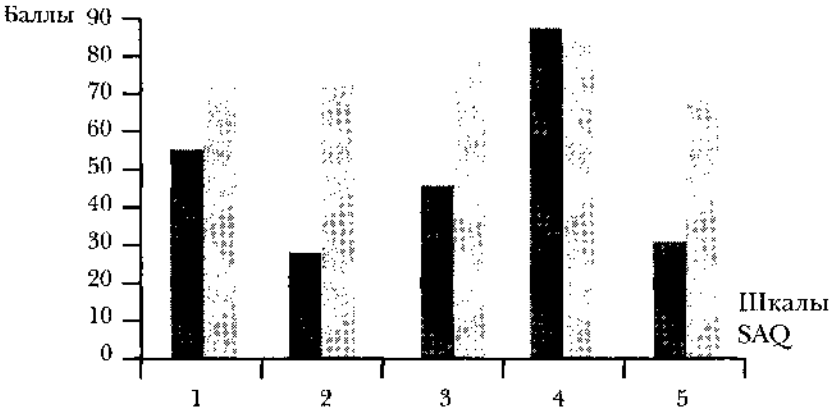
дов [6]. В работе сравнивали влияние длительной гипотензивной монотерапии препаратами каптоприл, нифедипин, гидрохлортиазид, пропранол на параметры КЖ больных АГ. КЖ оценивали с помощью опросника GWBQ до лечения и в конце 8-месячной терапии у больных, проживающих в семи различных российских городах. В частности, было показано, что монотерапия в течение 8 месяцев в 6 городах России, кроме Москвы, оказала наиболее положительное влияние на параметры КЖ при применении каптоприла (отмечено улучшение 6 из 8 показателей). Менее выраженный эффект был зарегистрирован при использовании нифедипина и пропранола (соответственно по 3 и 4 показателям из 8). Показатели КЖ не изменялись при лечении гидрохлортиазидом. При длительной гипотензивной монотера-

пии больных, проживающих в Москве, положительная динамика показателей КЖ практически отсутствовала. Монотерапия антигипертензивными препаратами оказала достоверно менее выраженное положительное влияние на параметры КЖ у больных со стабильной АГ в Москве, нежели в других городах, что, по-видимому, связано с существенными экономическими, социальными и психологическими особенностями жизни в Москве в сравнении с другими регионами России.

4.2.3. Качество жизни как критерий эффективности лечения

Серьезные исследования КЖ проведены у больных с ИБС. Это заболевание в настоящее время является основной причиной смертности в развитых странах мира. На долю этой нозологии приходится около 50% всех случаев смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Улучшение КЖ больного относится к одной из важных задач в лечении ИБС [2, 20, 24, 27, 116]. Исследование КЖ больного может явиться важным критерием при оценке эффективности лечения ИБС, а также при сравнении эффективности различных программ: консервативного и хирургического лечения, различных видов лекарственной терапии, реабилитационных режимов и т.д. [4, 5, 15, 65, 132, 163, 169, 180, 189, 193, 198, 204].

Так, в исследовании, проведенном в США (Seattle Veterans' Affairs Medical Center, Seattle, Washington), изучали динамику показателей КЖ у пожилых больных ИБС, подвергшихся коронарной ангиопластике (КА) [176]. Параметры КЖ оценивали с помощью двух опросников: общего — SF–36, и специального — Seattle Angina Questionnaire (SAQ) до и через 3 месяца после операции. Положительная динамика параметров КЖ представлена на рисунках 33 и 34. Как видно из данных рисунков, через 3 месяца после операции наблюдали отчетливое улучшение показателей КЖ по большинству шкал обоих опросников. Был сделан вывод о том, что КА существенно улучшает КЖ больных ИБС.



1 – физические ограничения; **2** – стабилизация стенокардии; **3** – частота приступов стенокардии; **4** – успешность лечения; **5** – восприятие болезни.

Рис. 33. *Динамика показателей качества жизни у пожилых больных ИБС через 3 месяца после коронарной ангиопластики (опросник SAQ) [Spertus J.A. et al., 1994]*

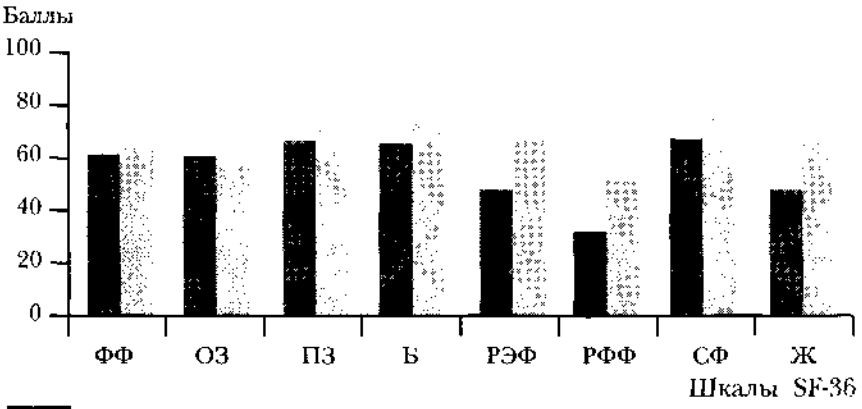
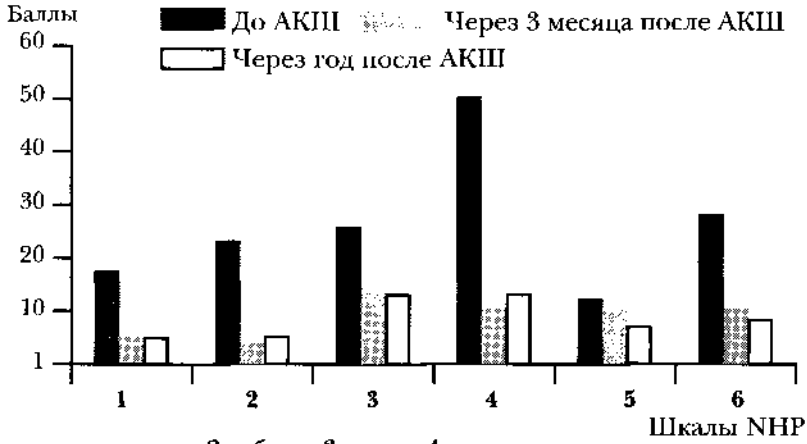


Рис. 34. *Динамика показателей качества жизни у пожилых больных ИБС через 3 месяца после коронарной ангиопластики (опросник SF–36) [Spertus J.A. et al., 1994]*

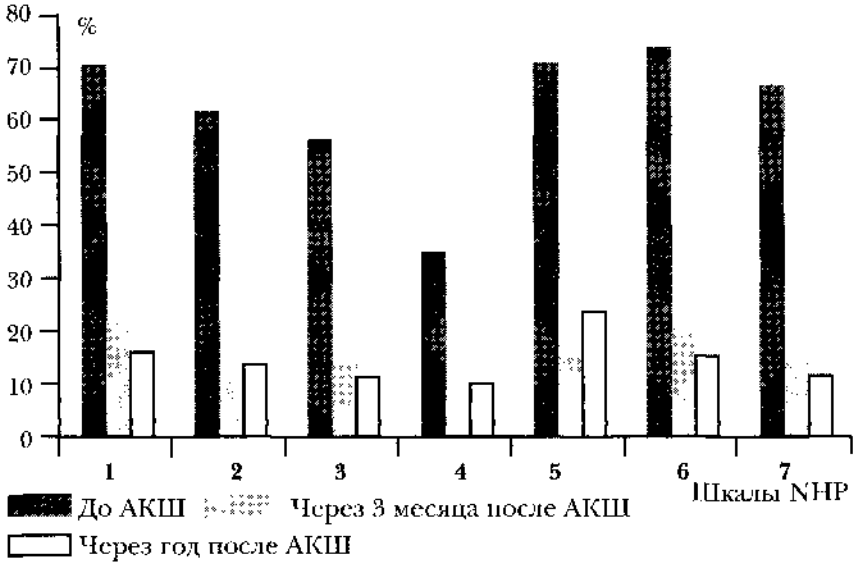
Аортокоронарное шунтирование (АКШ) является эффективным методом лечения ИБС, обеспечивающим увеличение выживаемости и улучшение КЖ. В среднем 3 из 4 больных после АКШ не имеют рецидива заболевания в течение 5 лет. Однако увеличение выживаемости показано только для некоторых выборок больных с запущенной ИБС. Этот эффект не получил отчетливого подтверждения у пожилых людей. В ситуации, характеризующейся отсутствием различий между группами больных по показателям выживаемости, решающее значение в определении эффективности и преимуществ метода лечения приобретает исследование КЖ. Проведены исследования, оценивающие влияние АКШ на различные показатели КЖ.

Так, в исследование, посвященное оценке влияния операции АКШ на КЖ больных, было включено 100 пациентов (DCM, University of Cambridge UK) [51]. С помощью опросника NHP больные были обследованы до операции, через 3 и 12 месяцев после операции. В процессе лечения было установлено существенное улучшение показателей КЖ (рис. 35) и уменьшение количества больных, испытывающих дискомфорт в той или иной сфере жизни (рис. 36).



1 – подвижность; **2** – боль; **3** – сон; **4** – энергия;
5 – социальная изоляция; **6** – эмоциальные реакции.

Рис. 35. *Средние значения показателей качества жизни у пациентов до и после аортокоронарного шунтирования (1-я часть опросника NHP) [Caine N., et al., 1991]*



1 — работа; **2** — домашнее хозяйство; **3** — социальная жизнь; **4** — семейная жизнь; **5** — половая жизнь; **6** — увлечения; **7** — отдых.

Рис. 36. *Распределение пациентов в зависимости от показателей шкалы повседневной жизни до и после аортокоронарного шунтирования (2-я часть опросника NHP) [Caine N., et al., 1991]*

На основании полученных данных были сделаны следующие выводы:

- АКШ приводит к улучшению всех показателей КЖ;
- показатели КЖ по всем шкалам через 2 года после операции в несколько раз превосходят предоперационные значения.

4.2.4. Качество жизни как прогностический фактор

В ряде случаев доказано прогностическое значение оценки КЖ в кардиологии. Данные о КЖ, полученные до лечения, могут дать врачу ценную информацию о динамике развития заболевания и его исходе и, таким образом, помочь в выборе правильной программы лечения. КЖ как прогностический фактор может быть полезным при стратификации больных в клинических исследованиях и при выборе стратегии индивидуального лечения больного.

При планировании операции АКШ клиницисты традиционно опираются на известные неблагоприятные факторы риска: кардиохирургические вмешательства в анамнезе, степень тяжести ИБС, сопутствующие заболевания и т.д. Исследование КЖ позволяет получить ценную дополнительную информацию, наряду с другими клиническими методами. Оценка КЖ больного, представляющая собой интегральный ответ на воздействие заболевания, несет важную прогностическую информацию, позволяющую более точно предвидеть развитие событий в послеоперационном периоде.

Большая программа по оценке прогностического потенциала данных о КЖ при использовании хирургических методов лечения ИБС была реализована в США с 1992 по 1996 гг. [165]. В 14 клинических центрах для ветеранов провели исследование КЖ как прогностического фактора летальности после операции АКШ. 4969 пациентов заполняли опросник SF–36 за 72 часа до операции. Процент летальных исходов в течение ближайших 6 месяцев составил 4,7% (117 случаев). Было установлено, что показатели физического функционирования по опроснику SF–36 в дооперационном периоде являются независимыми прогностическими факторами летальности после операции. Предварительные данные по шкалам психологического здоровья не имели достоверной корреляции с уровнем летальности. Этот факт был неожиданным, т.к. считается, что депрессия является независимым фактором риска в развитии ИБС и играет роль при прогнозировании вероятности летального исхода. Можно согласиться с мнением авторов данного исследования о том, что учет результатов оценки КЖ больных ИБС при планировании АКШ дает ценную дополнительную информацию для принятия взвешенного и обоснованного решения о показаниях к проведению операции.

4.2.5. Качество жизни как основа реабилитационных программ

Разработка терапевтических и реабилитационных программ для больных, перенесших кардиохирургические операции, во многом опирается на данные о динамике их КЖ в ранние и отдаленные сроки после операции. Большая рабо-

та была проведена по созданию специальных программ по реабилитации больных после АКШ и КА [67]. В обзоре E. Cornell и соавторов, посвященном различным аспектам кардиохирургических операций, АКШ и КА, серьезное внимание уделено результатам исследования КЖ больных в периоде их реабилитации. Анализ исследований, в которых проведена оценка КЖ в динамике, показал необходимость комплексного подхода к реабилитации с целью компенсации всех нарушений, выявленных при исследовании КЖ, и неэффективность одностороннего подхода (т.е. использование только психологической или только социальной поддержки).

Убедительными являются данные о разработке и применении в клинической практике всесторонней реабилитационной программы у больных после АКШ, проведение которой начинали за 2–3 недели до операции и которая включала информационную, образовательную, психологическую поддержку, занятия физическими упражнениями, рекомендации по диете [74]. В сравнении с контрольной группой больные, прошедшие всестороннюю реабилитацию, через 12 месяцев вели более активный образ жизни, были менее ограничены в выполнении многих задач, требующих физической активности, и имели более высокие показатели КЖ.

При оценке эффективности реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), обычно принимают во внимание преимущественно показатели физической работоспособности больного, характер осложнений, уровень летальности. При этом часто упускается из вида, что для больного, перенесшего ИМ, не меньшее значение имеет ощущение своего жизненного благополучия не только в физическом, но и психологическом и социальном смысле. Видимо, следует рассматривать программу реабилитации больного ИМ как комплекс мероприятий, направленных на улучшение его КЖ.

В одном из недавно проведенных исследований оценивали эффективность двухнедельной программы реабилитации у больных после ИМ [176]. Программа состояла из комплекса мероприятий, включающих физические упражнения, образовательные семинары и консультирование. В контрольную группу вошли больные со сходными клиническими и демографическими характеристиками, не включенные в программу. На-

ряду с оценкой клинических параметров исследовали параметры КЖ. Обследование больных проводили до начала программы, через 1,6 и 12 месяцев после ее завершения. По окончании реабилитации у больных наблюдали положительную клиническую динамику, сопровождающуюся улучшением всех составляющих КЖ. Причем высокие показатели клинической эффективности и параметров КЖ сохранялись через год после окончания реабилитационной программы и были существенно выше, чем в группе сравнения.

Одним из важных показателей, влияющих на КЖ больного после перенесенного ИМ, является длительность пребывания в стационаре. В одном из исследований было показано, что не обнаружено достоверных различий в группах больных с различными темпами реабилитации [22]. Вместе с тем, у больных с ускоренной программой реабилитации показатели КЖ и психологического статуса к концу наблюдения имели более выраженную положительную динамику, что позволяет рекомендовать раннюю активизацию больных при неосложненном течении ИМ.

За рубежом проводится большое количество исследований по усовершенствованию реабилитационных программ для различных категорий больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [40, 89, 147, 149, 153, 187, 216]. Эти комплексные программы включают в себя физические упражнения, социальную поддержку, психологическую реабилитацию, специальные тренинги больных и т.д. Причем отдельные элементы программы (психологические беседы с больным или родственниками, которые позволяют правильно подготовить больного к жизни после лечения) могут быть начаты до медикаментозного или хирургического вмешательства. Основное назначение этих программ — улучшить КЖ больного.

4.2.6. Качество жизни и фармакоэкономический анализ

Фармакоэкономические расчеты нашли достаточно широкое применение в кардиологии. Достаточно обширен арсенал методов фармакоэкономических исследований: анализ «стоимость болезни» (cost of illness), анализ «минимизации

затрат» (cost-minimization analysis), анализ «стоимость-эффективность» (cost-effectiveness analysis), анализ «стоимость-полезность» (cost-utility analysis); анализ «стоимость-польза» (cost-benefit analysis), анализ «польза-стоимость/полезность» (benefit-cost/utility analysis).

В обзоре K. Wenger и соавторов, посвященном роли и значению исследования КЖ при сердечно-сосудистых заболеваниях, большое внимание обращено на необходимость фармакоэкономических расчетов при экспертизе новых лекарственных препаратов [205].

Например, показано, что при сердечной недостаточности (СН) оценку эффективности новых лекарственных средств, выбор оптимальной терапии следует проводить с учетом данных фармакоэкономического анализа. Благодаря этому подходу затраты на лекарства можно снизить, сохранив при этом эффективность лечения. С позиции экономики здравоохранения выгодны эффективные лекарственные средства, замедляющие прогрессирование клинических симптомов и улучшающие КЖ больных. Достоверно установлено, что при лечении ингибиторами АПФ больных с застойной сердечной недостаточностью уменьшаются не только частота и длительность госпитализаций, но и летальность. Более того, фармакоэкономический анализ показал, что применение ингибиторов АПФ приводит к экономии средств (по расчетам американских специалистов, в среднем до 5 млрд. долларов в год). Экономия за счет сокращения длительности и частоты госпитализации больных с ЗСН при лечении ингибиторами АПФ существенно превосходит затраты на лечение (стоимость препарата). При приеме ингибиторов АПФ КЖ больных улучшается. При этом наступление рефрактерной к терапии фазы заболевания отдаляется, а жизнь продлевается, т. к. замедляется прогрессирование декомпенсации и снижается частота внезапной смерти.

Применение дорогостоящих высокотехнологичных вмешательств в кардиологии также требует строгого фармакоэкономического обоснования. Например, целесообразность проведения дорогостоящих кардиохирургических операций для больных групп риска должна определяться на основании фармакоэкономического расчета, включающего, помимо

финансовых затрат и параметров выживаемости, данные о КЖ. Именно улучшение КЖ больного после операции, находящее свое отражение в QALY, может служить обоснованием для проведения дорогостоящего хирургического вмешательства у конкретной категории больных. Так, при проведении операций АКШ используют анализ «стоимость-польза», основным показателем которого является QALY.

В лечении пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии фармакоэкономический анализ нашел применение для оптимизации программы лечения [154]. С его помощью было доказано преимущество абляции в сравнении с консервативными методами лечения суправентрикулярной тахикардии у больных молодого возраста. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия — достаточно распространенная форма аритмии. Традиционно для лечения этих больных используется медикаментозная терапия (МТ). Проведенный анализ «стоимость-польза» показал, что именно высокочастотная абляция может быть рекомендована как программа выбора для лечения больных моложе 50 лет. Основой этого анализа явилось исследование КЖ больных, выполненное с помощью опросника MOS SF–36 до лечения и через год после его начала. Стоимость оказания медицинской помощи оценивали в течение 6 месяцев до начала систематической терапии и в течение 6 месяцев после ее начала. Анализ проводили в различных возрастных группах.

Показано, что и медикаментозная терапия, и абляция улучшали КЖ больных. Медикаментозная терапия приводила к значительному улучшению физического, ролевого, социального и психологического функционирования. Абляция сопровождалась улучшением КЖ по всем шкалам опросника MOS SF–36. На основании расчетов анализа «стоимость-польза» был сделан вывод о целесообразности лечения суправентрикулярной тахикардии для больных моложе 50 лет методом абляции.

Полученные результаты, так же как и данные многих других фармакоэкономических исследований, свидетельствуют о важности использования принципов фармакоэкономики при разработке стандартов в терапии и профилактике заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Глава 5

Исследование качества жизни в пульмонологии

Исследование КЖ актуально в различных разделах пульмонологии, но особенно у больных с хроническими нарушениями бронхиальной проходимости [75, 94, 166]. Хронические обструктивные заболевания легких (ХОЗЛ) сопровождаются нарушением толерантности к физической нагрузке, обусловленной длительной тканевой гипоксией. Палитра нарушений у больных достаточно разнообразна: дефицит энергии, снижение жизнеспособности, ощущение беспокойства, возрастание зависимости от других людей, ряд других психологических и социальных проблем, включая утрату трудоспособности. Исследование КЖ при ХОЗЛ дает важную дополнительную информацию о влиянии заболевания и лечения на состояние больного. Сравнение показателей КЖ больных со здоровой группой позволяет оценить выраженность влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного. Исследование показателей КЖ в динамике позволяет расширить круг стандартных параметров оценки результативности терапии и более точно и обоснованно судить об эффективности проводимого лечения.

Хронические необструктивные заболевания легких (ХНЗЛ), в частности, идиопатический легочный фиброз, относятся к прогрессирующим хроническим заболеваниям легких, сопровождающимся, как правило, выраженным снижением показателей КЖ. Исследование КЖ у данной категории больных позволяет оценить как позитивные результаты терапии, так и ее побочные эффекты.

Особого внимания заслуживают исследования КЖ у больных бронхиальной астмой (БА). В последние годы оценка КЖ включена как важная составляющая во многие клинические исследования, посвященные изучению различных методов лечения этого заболевания.

5.1. Инструменты оценки качества жизни в пульмонологии

Среди общих инструментов оценки КЖ, которые успешно применяют в пульмонологии, следует отметить следующие:

- MOS SF–36,

- Sickness Impact Profile,
- McMaster Health Index Questionnaire,
- Nottingham Health Profile.

Некоторые специальные опросники, применяющиеся в пульмонологии, представлены в таблице 24.

Таблица 24

Специальные опросники качества жизни, используемые в пульмонологии

Опросник	Авторы	Год создания
Guyatt's McMaster Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ)	Guyatt	1987
St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	Quirk and Jones	1990
Chronic Disease Assessment Tool (CDAT)	Moody	1988
Asthma Severity Scale	Nocon and Booth	1989
Mini Adult Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	Juniper	1992
Living with Asthma Questionnaire	Hyland	1991
Adult Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ)	Juniper	1992
Asthma Symptom Checklist	Juniper	1992
St George's Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ	Jones	1992
Respiratory Illness Questionnaire	Kaptein	1994

5.2. Применение метода исследования качества жизни в пульмонологии

5.2.1. Влияние заболевания и лечения на физическое, психологическое и социальное функционирование больного

Сравнивая показатели КЖ больных ХОЗЛ с показателями КЖ здоровых людей, можно получить представление о характере и выраженности влияния заболевания на КЖ больного. Результаты исследования КЖ свидетельствуют о том, что в сравнении с общей популяцией у больных ХОЗЛ более низкий уровень энергии, физической активности и более выражены нарушения сна [41]. В этой связи уместно привести результа-

ты изучения КЖ у больных хроническим бронхитом (ХБ), полученные в ходе совместного исследования МЦИКЖ и клиники госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова [141].

В исследование были включены 69 больных ХБ, находившихся на стационарном лечении в клинике госпитальной терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Общая характеристика больных представлена в таблице 25. Среди больных преобладали мужчины (79,7 %), средний возраст составил 61 год (SD ±4,6), ЖЕЛ 47,9 ±14,8% от должных величин, ОФВ1 — 32,5 ±8,7% от должных величин. Все больные страдали ХБ не менее 5 лет и поступили на стационарное лечение в фазу выраженного обострения заболевания. Во время пребывания в клинике все больные получали стандартную терапию (антибиотики, отхаркивающие препараты, бронхолитики, ингаляционные бронходилататоры). Группу контроля составили 80 здоровых жителей Санкт-Петербурга. Контрольная группа соответствовала группе больных ХБ по полу и возрасту.

Таблица 25

Характеристика больных хроническим бронхитом (n = 69)

Характеристика	Основная группа		Контрольная группа
	количество	%	количество (%)
Всего	69	100	80 (100)
из них:			
мужчин	55	79,7	66 (82,5)
женщин	14	20,3	14 (17,5)
Возраст:			
диапазон	49–71 год	—	49–71 год
средний возраст (SD)	60,9 ±4,6	—	
до 60 лет	26	37,7	—
старше 60 лет	43	62,3	—
Продолжительность заболевания:			
менее 20 лет	36	52,2	—
более 20 лет	33	47,8	—
Занятость:			
работающие	28	40,6	—
на пенсии	41	59,4	—
Образование:			
высшее	14	20,3	—
среднее	55	79,7	—

Оценку КЖ проводили с помощью опросника SF–36. Больные самостоятельно заполняли опросник SF–36 в следующих точках:

- до начала лечения в момент поступления больных в стационар в фазе обострения заболевания (1-я точка),
- через 21 день после начала лечения в фазе затихающего обострения (2-я точка),
- через 2 месяца после начала лечения в фазе ремиссии (3-я точка).

Изучение динамики показателей КЖ до начала и во время лечения обострения заболевания позволило выявить ряд закономерностей. Показатели КЖ больных ХБ в процессе лечения представлены на рисунке 37. Как видно из данных рисунка, самые низкие показатели КЖ по всем шкалам опросника отмечали до начала лечения. В большей степени было снижено ролевое функционирование: физическое и эмоциональное (РФФ = 18,8 и РЭФ = 23,1). Наиболее высокие показатели соответствовали шкалам психологического здоровья и социального функционирования (42,3 и 36,7 соответственно), имевшим устойчивую корреляцию с психологическим компонентом здоровья. В целом, при обострении заболевания шкалы физического компонента здоровья имели более низкие показатели, чем психологического.

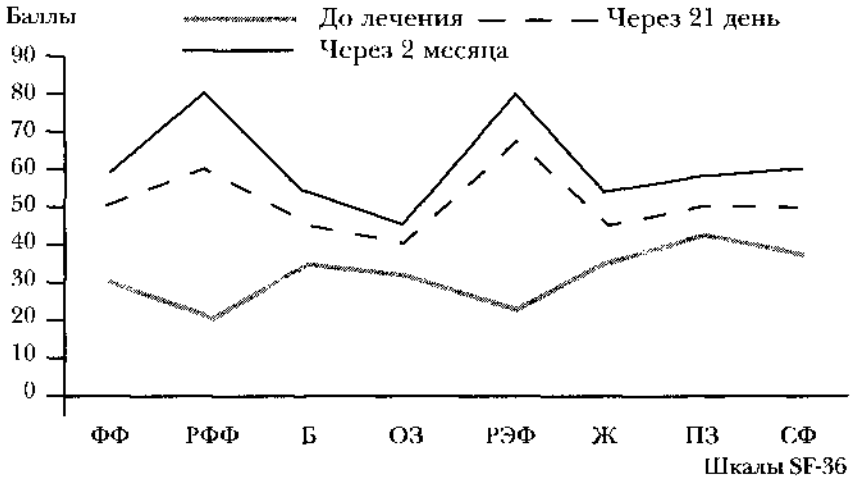


Рис. 37. *Показатели качества жизни больных хроническим бронхитом до начала терапии и в процессе лечения через 21 день и через 2 месяца (опросник SF–36) [данные МЦИКЖ, 2001]*

Через 21 день после начала лечения статистически достоверно улучшались все показатели КЖ ($p<0,01$). В наибольшей степени положительная динамика была характерна для шкал РФФ и РЭФ (увеличение в три раза в сравнении с исходным уровнем). В целом, показатели шкал физического компонента здоровья (ФФ, Б, РФФ) на 21-й день лечения существенно улучшались, не уступая параметрам психологического здоровья, за исключением шкалы ОЗ, по которой был получен самый низкий показатель (39,6).

Через 2 месяца после начала лечения показатели КЖ сохраняли тенденцию к улучшению. Статистически значимые изменения в сравнении с предыдущей точкой обследования (через 21 день после начала лечения) были получены по всем шкалам ($p< 0,01$; по шкале ПЗ $p<0,05$), кроме шкал ОЗ и РЭФ.

Таким образом, в процессе лечения было получено достоверное улучшение всех параметров КЖ. В большей степени на фоне терапии улучшались показатели ролевого функционирования (РФФ и РЭФ), которые через 2 месяца после начала лечения достигли максимального значения (80,4 и 80,1 соответственно), а также показатель шкалы ФФ (увеличился в 2 раза). В меньшей степени в процессе лечения положительная динамика касалась показателя общего здоровья, который через 21 день и через 2 месяца лечения оставался самым низким среди всех параметров КЖ.

С целью оценки выраженности влияния ХБ на профиль КЖ больных, их параметры сравнивали с показателями КЖ контрольной группы. При обострении заболевания показатели КЖ оказались существенно ниже таковых у здоровых людей. Статистически достоверные различия были получены по всем шкалам опросника SF–36. Как видно из данных рисунка 38, в большей степени у больных страдало ролевое функционирование. Показатели шкал ролевого физического и эмоционального функционирования были значительно ниже, чем в контрольной группе. В процессе лечения существенно улучшалось ролевое психологическое и социальное функционирование больных, и через 2 месяца после начала лечения показатели жизнеспособности, психического здоровья, социального функционирования и общего здоровья становились соизмеримыми с показателями КЖ здоровых людей.

Ролевое функционирование, особенно показатель РФФ, превышал аналогичный параметр в группе контроля ($p<0,05$). Тем не менее, показатели физического функционирования и боли через 2 месяца после начала лечения оставались более низкими в сравнении с контрольной группой (ФФ — $p<0,001$ и Б — $p<0,01$).

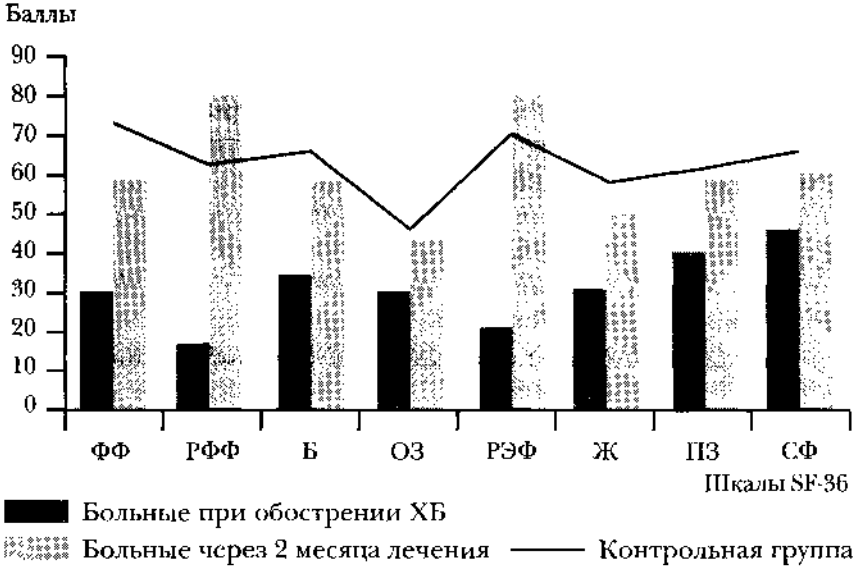


Рис. 38. *Показатели качества жизни больных хроническим бронхитом при обострении заболевания и через 2 месяца после начала лечения в сравнении с контрольной группой (опросник SF–36) [данные МЦИКЖ, 2001].*

Таким образом, исследование КЖ больных ХБ с помощью общего опросника SF–36 позволило установить, что при обострении заболевания показатели КЖ больных значительно снижены. В большей степени страдает ролевое функционирование, как физическое, так и эмоциональное. Показатели физического здоровья в целом хуже, чем психологического. При сравнении показателей КЖ больных ХБ с группой контроля было установлено, что заболевание ухудшает КЖ больных, оказывая влияние на все сферы жизнедеятельности: физическое, эмоциональное, социальное функционирование. Стандартная терапия значительно улучшает ряд пара-

метров КЖ через два месяца после начала лечения. Не имеют тенденции к улучшению только показатели физического функционирования и боли, значения которых у больных ХБ после 2-х месяцев лечения остаются более низкими, чем в контрольной группе.

Сравнительные исследования показателей КЖ у больных БА выполнены в НИИ пульмонологии Минздрава РФ. Было показано, что БА значительно ухудшает параметры КЖ пациентов [25, 26]. Причем серьезно страдают все компоненты КЖ, его физическая, психологическая и социальная составляющие. Результаты этого исследования соответствуют данными зарубежной периодики [170].

5.2.2. Качество жизни как критерий эффективности лекарственных препаратов

В настоящее время КЖ рассматривается как критерий оценки эффективности лекарственных препаратов у больных различными хроническими заболеваниями легких. Оценка КЖ включена во многие клинические исследования лечения больных БА [18, 94, 98, 106, 148]. Ниже представлены результаты одного из таких исследований. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании проводили сравнение двух схем лечения БА:

- беклометазон по 200 мкг два раза в день в сочетании с бета-2 селективным адреномиметиком салметеролом по 50 мкг два раза в день;
- беклометазон по 500 мкг два раза в день [99].

КЖ оценивали с помощью опросника Living with Astma Questionnaire и структурированного дневника КЖ, заполняемого больным до начала курса лечения, во время фармакотерапии и после ее окончания. Как показали результаты этого исследования, комбинация двух препаратов приводила к более выраженному улучшению клинических показателей в сравнении с группой, получающей монотерапию. Параметры КЖ также были лучше при комбинированном лечении. Таким образом, выбор программы лечения по результатам клинического исследования для данной категории больных был сделан на основании клинических показателей и параметров КЖ.

5.2.3. Качество жизни при оценке эффективности хирургических вмешательств

При оценке ранних и отдаленных последствий операций по трансплантации легких КЖ является одним из ключевых показателей. В ряде исследований установлено, что трансплантация легких у больных с тяжелыми формами патологии ведет к улучшению общего КЖ, уменьшению проблем в физической сфере и ролевом функционировании, а также улучшает психологическое здоровье и социальное функционирование. Однако, несмотря на то, что в этом разделе трансплантологии имеется достаточно много информации об изменении КЖ у больных после операции, исследования в этой области продолжаются. В настоящее время в рамках большой многоцентровой программы проводят сравнительные изучение КЖ до и после трансплантации [117]. Эти исследования позволяют детально проанализировать изменения КЖ больных и выявить имеющиеся проблемы в жизни больных после операции. Так, в исследовании, выполненном в рамках программы Toronto Lung Transplant Program — 2000, проведено всестороннее изучение КЖ у больных с тяжелыми формами патологии, имеющих показания к трансплантации, с использованием 6 опросников:

- MOS SF–36,
- Brief Symptom Inventory (BSI),
- Derogatis Sexual Functioning Inventory (DSFI),
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD),
- Rosenberg Self-Esteem Scale (RSES),
- Body Cathexis Scale (BC),

а также визуальной аналоговой шкалы общего КЖ (OQOL).

Сравнение параметров КЖ у больных до и после трансплантации показало, что операция ведет к улучшению КЖ по большинству шкал опросника SF–36 (физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование; $p<0,0001$), а также по шкалам опросников OQOL ($p< 0,0001$), BSI ($p<0,05$), HAD ($p<0,0001$), RSES ($p<0,05$) и BC($p<0,05$). Тем не менее показатели шкал эмоционального и ролевого эмоционального функционирования опросни-

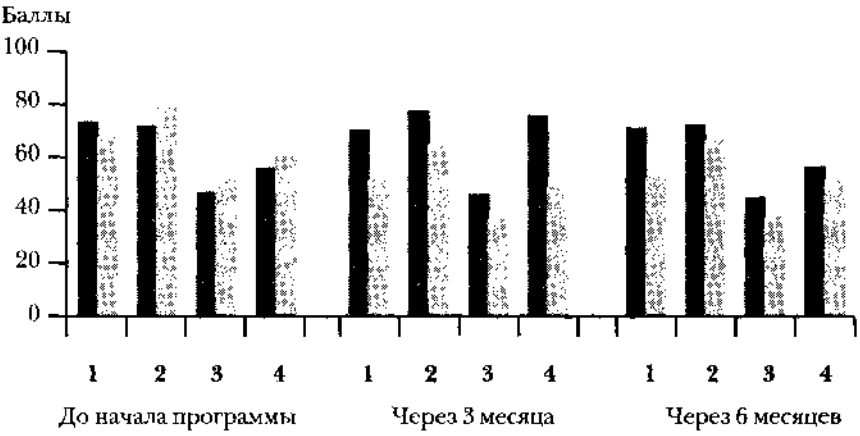
ка SF–36 остались без изменения. Остались низкими значения шкалы беспокойства по опроснику HAD, а также показатели КЖ по DSFI , предназначенного для оценки сексуального функционирования, и опросника RSES, характеризующего чувство собственного достоинства. Таким образом, были выявлены сферы КЖ, в частности, психологическое и эмоциональное благополучие, которые не улучшились после трансплантации и которые нуждаются в коррекции.

Необходимость углубленного изучения КЖ у больных, которым предстоит трансплантация легких, также продиктована тем, что КЖ до операции является прогностическим фактором выживаемости [178]. Также было показано, что психологическое функционирование до трансплантации, например, беспокойство, обладает прогностической значимостью для посттрансплантационного КЖ, легочных симптомов и психологического здоровья [62].

5.2.4. Качество жизни как основа реабилитационных программ

Интересными являются результаты исследований КЖ у больных ХОЗЛ для оценки эффективности программ реабилитации. Так, в работе J.P. Finnerty et. al. [83], выполненной в Великобритании, представлены результаты рандомизированного проспективного исследования эффективности реабилитационной программы для больных ХОЗЛ. В исследование были включены 65 больных с умеренной и тяжелой формой ХОЗЛ (44 мужчины и 21 женщина, средний возраст 69,5 лет, ОФВ1 — 41,0 ±18,5% от должных величин). 36 больных участвовали в 6-недельной программе реабилитации, которая проходила в амбулаторных условиях. Программа включала образовательные циклы, консультирование, комплекс физических упражнений, физиотерапию и психологическую поддержку. Больные контрольной группы (29 человек) находились под амбулаторным наблюдением. Оценку КЖ проводили с помощью специального опросника St.George's Respiratory Questionnaire, который состоит из 76 вопросов и имеет следующие шкалы: симптомы, активность, функцио-

нирование в повседневной жизни и общее КЖ (чем ниже значения показателей, тем лучше КЖ). Обследование проводили до начала программы, через 3 и 6 месяцев после начала реабилитации.



Шкалы SGRQ:
1 – Шкала симптомов.
2 – Шкала активности.
3 – Шкала влияния болезни на повседневную жизнь.
4 – Общее КЖ.

Рис. 39. *Влияние реабилитационной программы на качество жизни больных хроническими обструктивными заболеваниями легких (опросник SGRQ) [Finnerty J.P., et al., 2001]*

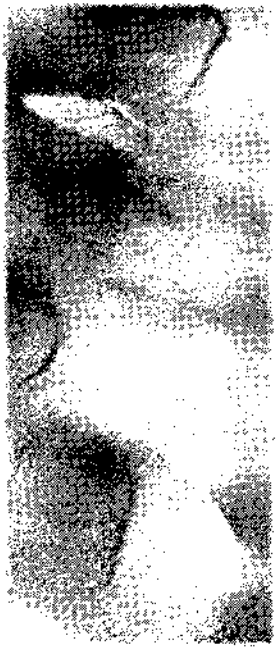
Как показали результаты исследования, в контрольной группе в течение 6 месяцев не было изменения показателей КЖ ни по одной из шкал опросника. Значения общего КЖ были следующими: 59,3 ±2,5 — до начала программы; 58,5±3,7 — через 3 месяца; 57,9±3,6 — через 6 месяцев. Напротив, в группе больных, которые участвовали в реабилитационной программе, изменения КЖ наблюдались через 3 и 6 месяцев по всем шкалам опросника (рис. 39). Так, до начала исследования значение шкалы общего КЖ было 59,9,

что близко соответствующим значениям в контрольной группе. Через 3 месяца оно снижалось на 11,6 единиц и равнялось 47,4 ±2,3, что свидетельствует о значительном, статистически значимом улучшении КЖ ($p<0,001$). Через 6 месяцев после начала программы значение шкалы общего КЖ составило 50,6±2,5, что на 9,7 единиц ниже изначального значения ($p<0,001$). В процессе реабилитации имело место статистически значимое улучшение всех компонентов опросника: симптомы, активность, функционирование в повседневной жизни (рис.39).

Таким образом, был сделан вывод о том, что разработанная авторами 6-недельная программа реабилитации больных с умеренной и тяжелой формой ХОЗЛ в амбулаторных условиях приводит к клинически значимому улучшению КЖ. Данное исследование показывает, что КЖ является основным критерием оценки эффективности реабилитации больных хроническими заболеваниями легких. Установлено, что образовательные циклы и физические упражнения являются обязательными составляющими реабилитации. Однако длительность, интенсивность и компоненты программ не являются жестко регламентированными. Четкая структура реабилитационной программы может быть установлена на основании контролируемого исследования с обязательным включением оценки КЖ.

Глава 6

Исследование качества жизни в гастроэнтерологии



В гастроэнтерологии метод исследования КЖ нашел широкое применение в 90-х годах 20 века. На рисунке 40 представлена динамика публикаций, посвященных исследованию КЖ в этом разделе медицины. Следует обратить внимание на то, что в настоящее время практически каждый день публикуется как минимум одна статья, посвященная данной проблеме. Полученные результаты продемонстрировали большие возможности метода в клинических исследованиях и клинической практике.

Следует выделить следующие направления применения методологии исследования КЖ в гастроэнтерологии.

- Оценка влияния заболевания на основные составляющие жизнедеятельности больного.
- Разработка прогностических моделей течения и исхода заболевания.
- Оценка эффективности отдельных лекарственных препаратов и схем лечения гастроэнтерологических заболеваний.
- Проведение фармакоэкономических расчетов с учетом таких показателей, как «цена-качество», «стоимость-эффективность» и др.

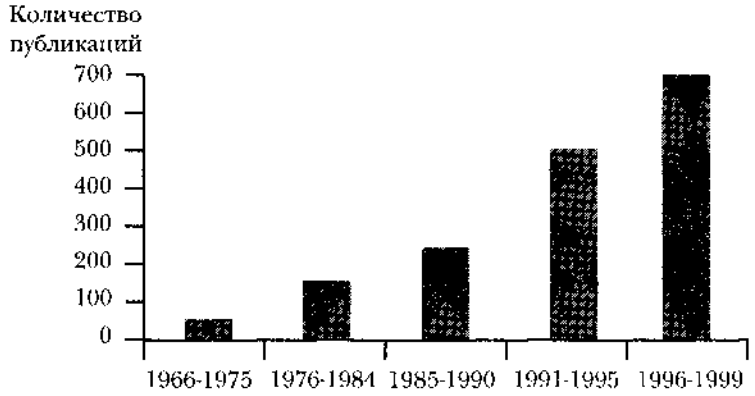


Рис. 40. *Динамика количества публикаций, посвященных исследованию качества жизни в гастроэнтерологии [Bongaonkar F., Irvine E.J., 2000]*

Стандартизация исследования «внутренней картины» заболевания обеспечивает получение важной информации о больном:

- пациент оценивает свое состояние с помощью унифицированного инструмента исследования, становясь при этом более активным участником диалога с врачом;

- врач получает возможность наблюдения за динамикой субъективной картины заболевания;
- на различных этапах оказания медицинской помощи используется стандартная методика оценки субъективных переживаний больного, позволяющая обеспечить преемственность в лечении пациента;
- обеспечивается полноценность индивидуального мониторинга состояния больного с оценкой ранних и отдаленных результатов лечения.

6.1. Инструменты оценки качества жизни в гастроэнтерологии

Инструменты оценки КЖ можно разделить на три основных типа, каждый из которых имеет свои недостатки и преимущества (табл. 26) [39, 118, 154, 207].

Таблица 26

Основные типы опросников изучения качества жизни в гастроэнтерологии

Тип опросника	Преимущества	Недостатки
Односложные шкалы *Визуальные аналоговые шкалы* *Степенные шкалы* (отлично, очень хорошо, хорошо, плохо, очень плохо)	Простое содержание. Удобны в использовании и обработке результатов, в том числе для проведения фармакоэкономического анализа.	Количественный анализ только одного из проявлений заболевания.
Общие опросники Sickness Impact Profile (SIP) SF–36 Psychological General Well-Being (PGWB)	Позволяют сравнивать КЖ при разных заболеваниях. Могут учитывать неспецифические эффекты.	Сложны в обработке. Могут не регистрировать важные клинические изменения.
Специальные опросники	Отражают проблемы, наиболее важные для конкретной нозологической формы. Учитывают динамику заболевания.	Сложны в обработке. Могут не фиксировать неспецифические эффекты.

В таблице 27 представлены наиболее распространенные специальные опросники оценки КЖ в гастроэнтерологии.

Таблица 27

Специальные опросники оценки качества жизни в гастроэнтерологии

GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
QOLRAD	Quality of Life Reflux and Dyspepsia
QLDUP	Quality of Life Duodenal Ulcer Patients
IBS-QOL	Irritable Bowel Syndrome - Quality of Life
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

6.2. Возможности метода исследования качества жизни в гастроэнтерологии

6.2.1. Влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного

Сравнительное исследование показателей КЖ больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с популяционной нормой, полученной в результате обследования населения Санкт-Петербурга, выполнено экспертами МЦИКЖ в 2000 г. [8, 9].

Целью исследования явилось изучение влияния язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки на показатели КЖ больных. В протокол были включены 176 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в возрасте от 18 до 76 лет (средний возраст 43,9 лет, соотношение мужчины/женщины — 89/11%) с эндоскопически подтвержденным диагнозом, не подвергавшиеся оперативным вмешательствам. Выборка населения Санкт-Петербурга соответствовала группе больных по полу и возрасту. Исследование КЖ больных проводили с помощью русскоязычных версий общего опросника SF–36 и специального гастроэнтерологического опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS).

Результаты исследования показали, что параметры КЖ больных язвенной болезнью в фазе обострения хуже, чем в фазе ремиссии, а также ниже показателей КЖ здорового населения Санкт-Петербурга (рис. 41). Несмотря на то, что

средние значения всех шкал у больных с обострением язвенной болезни были ниже, чем в выборке населения, достоверные отличия были получены только по шкалам ролевого физического функционирования, боли, жизнеспособности и ролевого эмоционального функционирования. Это наблюдение свидетельствует о существенных адаптационных резервах организма, позволяющих нивелировать ряд функциональных нарушений, обусловленных заболеванием. Более всего у больных страдало ролевое функционирование, что отражало значительное ограничение объема их повседневной деятельности.

Фаза обострения ухудшала показатели КЖ в сравнении с ремиссией заболевания по большинству шкал, за исключением шкалы общего здоровья (опросник SF–36) и шкал диареи и запора (опросник GSRS).

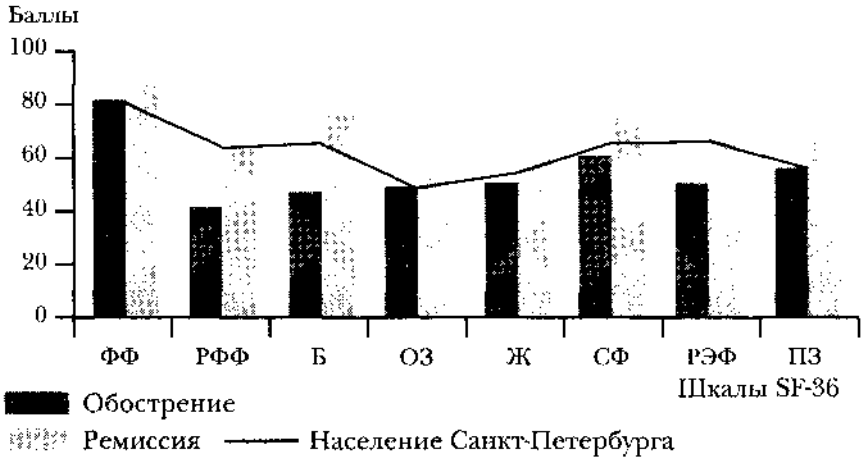


Рис. 41. Показатели качества жизни больных язвенной болезнью и населения Санкт-Петербурга (опросник SF–36) [данные МЦИКЖ, 2000]

При сравнении параметров КЖ больных язвенной болезнью в фазе ремиссии с выборкой населения оказалось, что КЖ больных в ремиссии выше по всем показателям с достоверным отличием по шкалам физического функционирования, боли, социального функционирования и психического здоровья. Этот факт «супернормального» КЖ больных язвенной болезнью в ремиссии был отмечен и другими исследователями [91]. Объяснением этому может служить то, что

в периоде ремиссии язвенной болезни происходит полное восстановление ранее нарушенных функций. Наблюдается феномен «психологического маятника», который ведет к временной гипероценке больным своего физического, эмоционального и социального статуса.

В данном исследовании показана тесная взаимосвязь показателей КЖ больных язвенной болезнью с клиническими параметрами заболевания. У больных с различной частотой рецидивирования заболевания показатели КЖ были неодинаковыми (рис. 42, 43). КЖ больше страдало при часто рецидивирующем течении язвенной болезни. Статистически значимые отличия были отмечены по шкалам жизнеспособности (опросник SF–36) и абдоминальной боли (опросник GSRS). Пациенты с впервые выявленной язвенной болезнью в сравнении с хроническим течением заболевания имели достоверно более высокое значение общего здоровья и социального функционирования, а также менее выраженные диспепсию, рефлюкс и общий показатель гастроэнтерологической симптоматики.

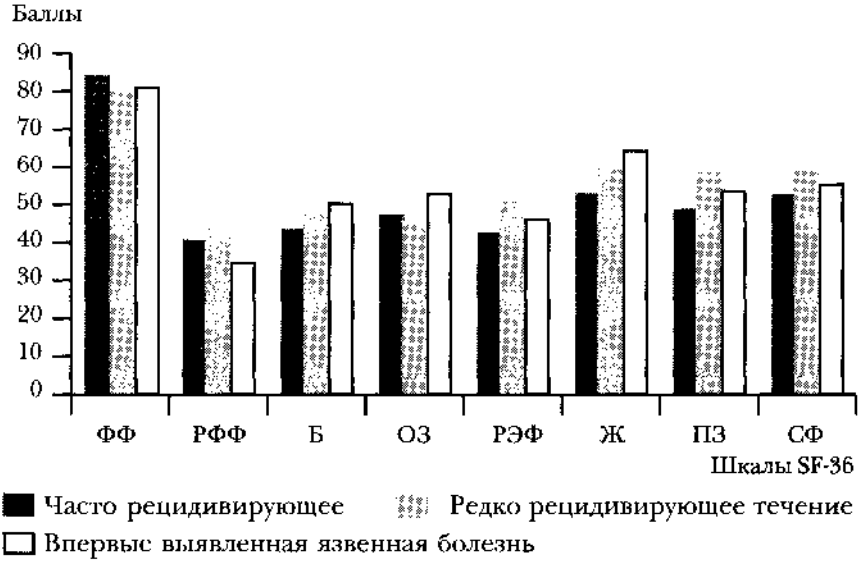


Рис. 42. *Показатели качества жизни больных с часто рецидивирующим, редко рецидивирующим течением и впервые выявленной язвенной болезнью (опросник SF–36) [данные МЦИКЖ, 2000]*

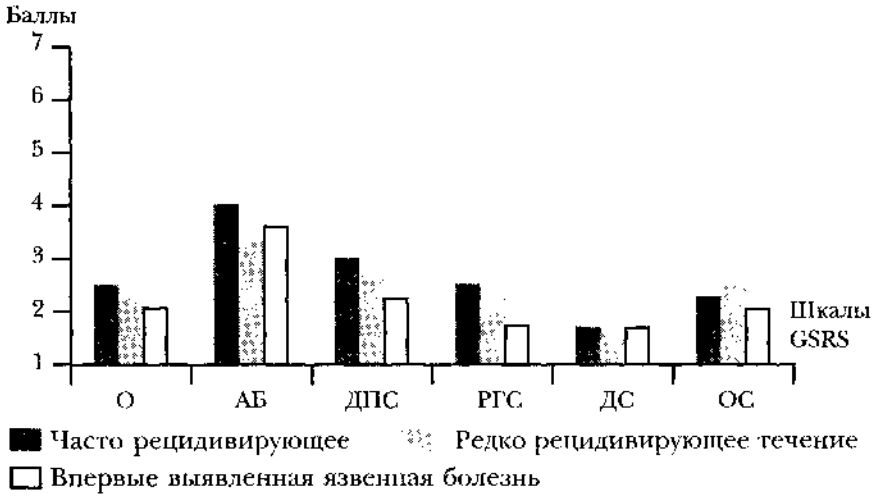


Рис. 43. *Показатели качества жизни больных с часто рецидивирующим, редко рецидивирующим течением и впервые выявленной язвенной болезнью (опросник GSRS) [данные МЦИКЖ, 2000]*

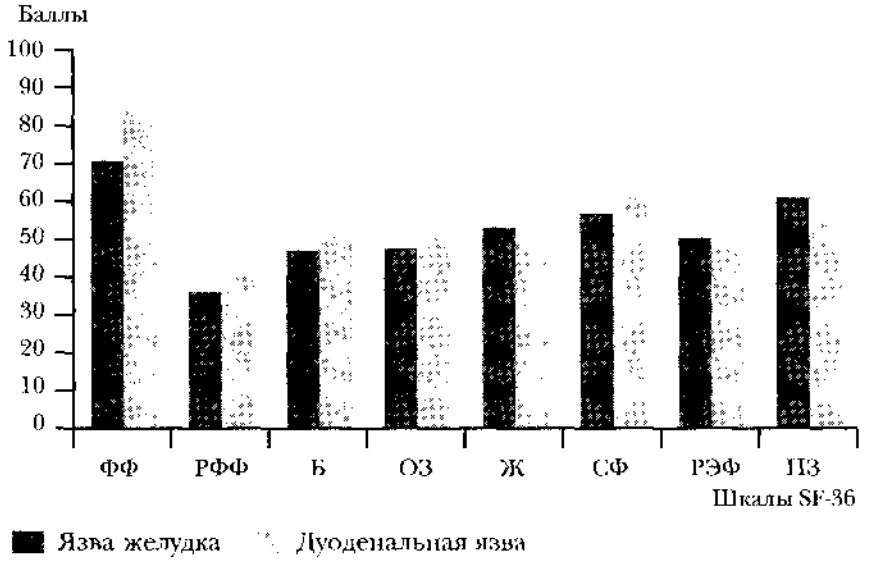


Рис. 44. *Показатели качества жизни больных язвенной болезнью в фазе обострения заболевания в зависимости от локализации язвенного дефекта (опросник SF–36) [данные МЦИКЖ, 2000]*

В процессе исследования была установлена связь показателей КЖ с локализацией язвенного дефекта (рис. 44).

Параметры физического и социального функционирования, как и ожидалось, были достоверно выше у больных с дуоденальными язвами. Однако психическое здоровье было выше у больных с локализацией рецидива в желудке. Этот результат является интересным и неожиданным, т.к. не подтверждает общепринятого мнения о более выраженных психосоматических реакциях и наличии канцерофобии у больных язвой желудка в сравнении с пациентами, страдающими язвой двенадцатиперстной кишки.

6.2.2. Качество жизни как критерий эффективности лечения

Параметры КЖ гастроэнтерологических больных, наряду с традиционным показателями, являются одним из критериев оценки эффективности лечения и могут служить основой для выбора как вида и схемы лечения, так и препаратов и их дозировок.

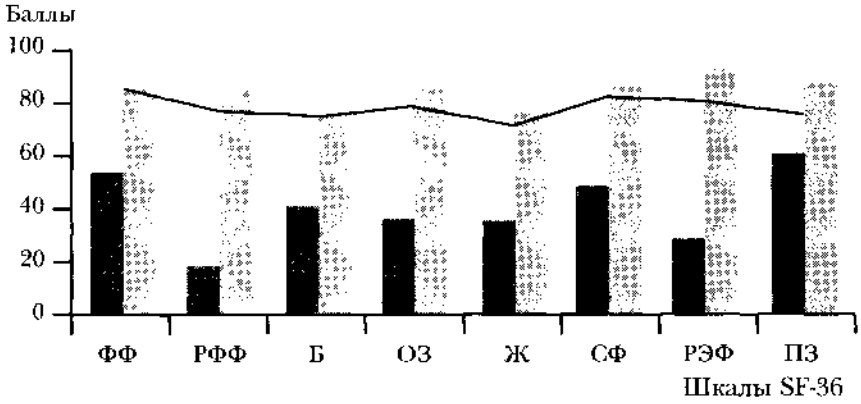
Метод исследования КЖ позволяет проводить сравнение различных методов лечения в гастроэнтерологии. На рисунках 45 и 46 представлены результаты оценки хирургического метода лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), рефрактерной к медикаментозной терапии, методом исследования КЖ [160]. Оценку КЖ проводили с помощью двух опросников — SF–36 и GSRS до хирургического вмешательства и через 6 недель после проведения операции.

После завершения исследования были сделаны следующие выводы.

1. Хирургическое вмешательство значительно улучшает все параметры КЖ больных ГЭРБ, рефрактерной к лечению H_2-блокаторами гистаминовых рецепторов.

2. Через 6 недель после оперативного лечения наблюдалось в среднем двукратное повышение значений показателей КЖ.

3. Гастроэнтерологическая симптоматика у рассматриваемой группы больных претерпевала обратное развитие наряду с улучшением показателей КЖ.

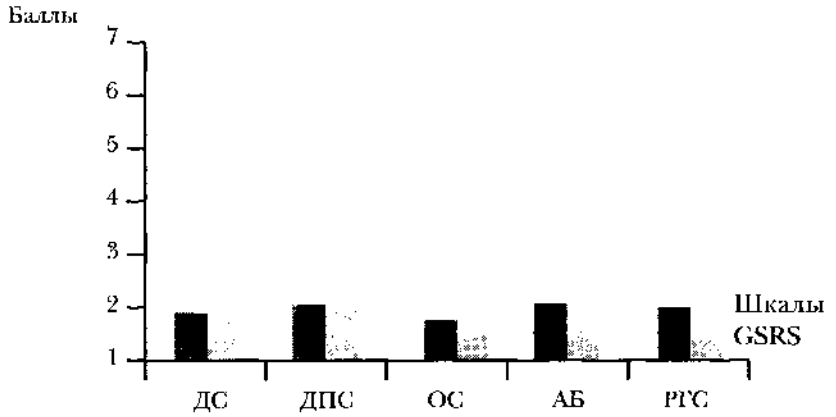


Больные ГЭРБ, рефрактерной к медикаментозному лечению

Больные ГЭРБ, рефрактерной к медикаментозному лечению, после хирургического лечения

Контрольная группа

Рис. 45. *Показатели качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к медикаментозной терапии, до и после хирургического лечения в сравнении с контрольной группой (опросник SF-36) [Revicki D.A. et al., 1998]*



Больные ГЭРБ, рефрактерной к медикаментозному лечению

Больные ГЭРБ, рефрактерной к медикаментозному лечению, после хирургического лечения

Рис. 46. *Показатели качества жизни больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, рефрактерной к медикаментозной терапии, до и после хирургического лечения в сравнении с контрольной группой (опросник GSRS) [Revicki D.A. et al.,1998]*

Таким образом, метод исследования КЖ продемонстрировал информативность при оценке эффективности хирургического лечения больных ГЭРБ рефрактерной к лечению H_2-блокаторами гистаминовых рецепторов.

На основании данных о КЖ можно сделать заключение о преимуществе той или иной дозировки лекарственного препарата. Так, исследование эффективности будесонида в лечении болезни Крона было проведено на основании определения клинического индекса активности заболевания и данных о динамике показателей КЖ больных в процессе лечения [91]. На рисунке 47 представлены результаты оценки активности заболевания, полученные с помощью определения индекса активности болезни Крона (CDAI).

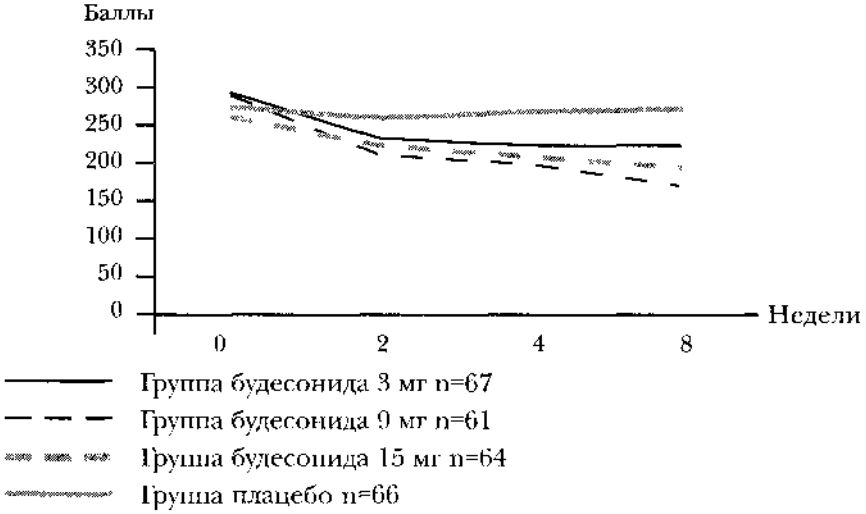


Рис. 47. *Показатели активности болезни Крона у больных, получающих различные дозы будесонида и плацебо (индекс CDAI, высокие значения соответствуют большей активности) [Gordon R. et al., 1994]*

Как видно из данных рисунка, показатель индекса CDAI достоверно отличался в группах, получавших препарат и плацебо, имея самые низкие значения в группах, лечившихся будесонидом в дозировках 9 и 15 мг. Однако достоверных отличий между этими группами получено не было.

На рисунке 48 представлены результаты оценки параметров КЖ в группах больных, получавших будесонид и плацебо.

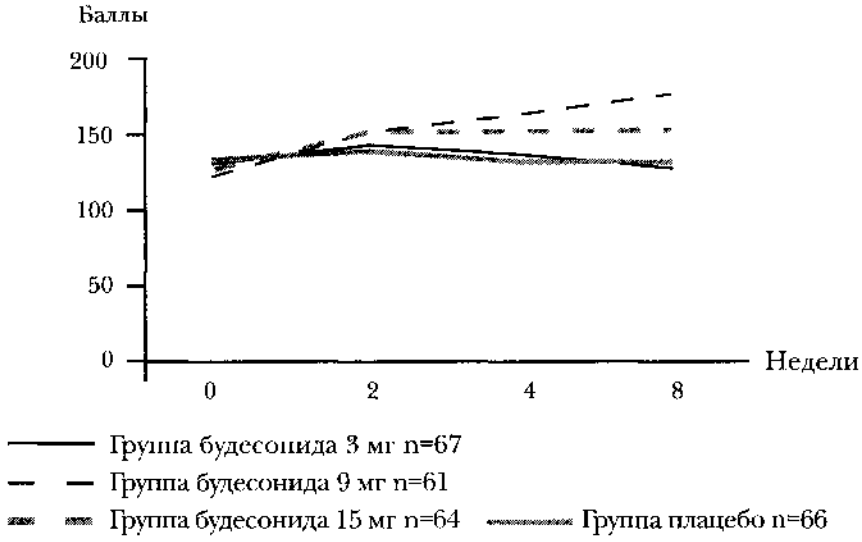


Рис. 48. *Показатели качества жизни больных, получающие различные дозы будесонида и плацебо (опросник IBDQ, более высокие значения соответствуют лучшему качеству жизни) [Gordon R. et al., 1994]*

На основании мониторинга параметров КЖ были получены следующие результаты:

- прием будесонида сопровождался улучшением показателей КЖ в сравнении с группой плацебо;
- назначение препарата в дозе 9 мг имело наиболее выраженный положительный эффект, оцениваемый с помощью показателей КЖ (p=0,03).

Таким образом, на основании исследования параметров КЖ был сделан обоснованный выбор оптимальной дозы будесонида для лечения болезни Крона.

6.2.3. Прогностическая значимость показателей качества жизни

Прогностические возможности исследования КЖ позволяют оценить как вероятность развития рецидива или обострения патологического процесса, так и возможную про-

грамму выбора лечения ряда гастроэнтерологических заболеваний.

Убедительным примером прогностических возможностей метода оценки КЖ является прогнозирование эффективности лечения ранитидином при ГЭРБ [161]. По результатам лечения больные были разделены на группы в зависимости от ответа на лечение. В первой группе наблюдали хороший эффект от лечения ранитидином, во второй группе — неудовлетворительный. Оценку КЖ проводили с помощью специального опросника GSRS. Как видно из рисунка 49, показатели КЖ между группами больных различались не только после лечения, но и до его начала. Причем по всем шкалам опросника значения показателей КЖ до лечения в первой группе больных были значительно лучше, чем во второй. Необходимо учитывать, что для опросника GSRS более низкие значения шкал симптоматики свидетельствуют о лучшем КЖ.

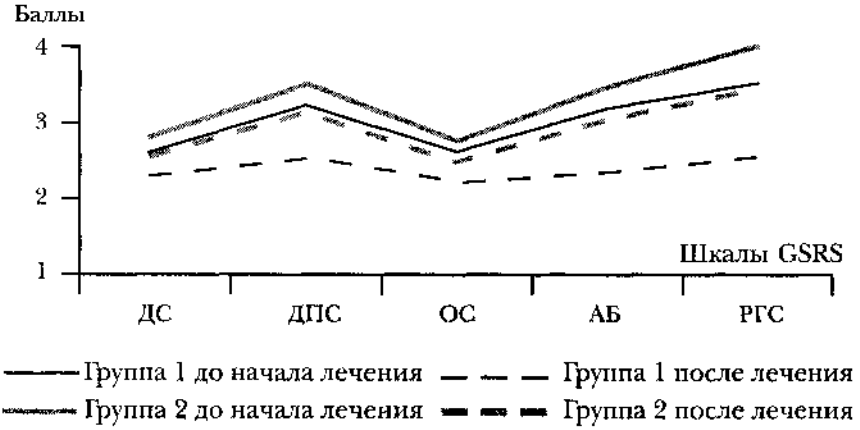
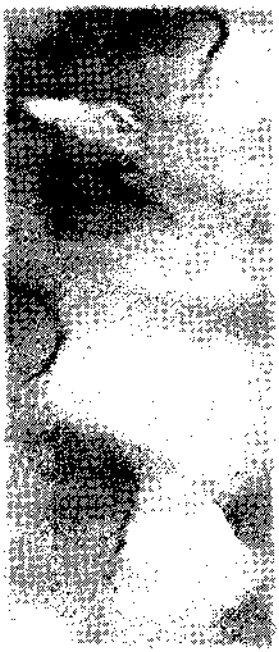


Рис. 49. *Динамика параметров качества жизни в группах больных с различным ответом на лечение ранитидином (опросник GSRS) [Revicki D.A. et al., 1998]*

Полученные данные позволяют сделать предположение о том, что показатели КЖ у больных ГЭРБ до лечения ранитидином могут иметь прогностическое значение в отношении эффективности проводимой терапии. Для доказательства этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

Глава 7

Исследование качества жизни в ревматологии



Метод оценки КЖ применяют в ревматологии начиная с 1960-х гг. В настоящее время за рубежом КЖ изучают при широком спектре ревматологических заболеваний: ревматоидном артрите (РА), системной красной волчанке (СКВ), системной склеродермии (ССД), фибромиалгии (ФМ), остеоартрозе (ОА) и других заболеваниях [43, 73, 129]. Выраженная симптоматика, встречающаяся у ревматологических больных (суставные боли, поражение кожи, лихорадка, слабость, различные висцеральные проявления и т.д.), приводит к ухудшению их физического состояния, а хроническое, прогрессирующее течение многих заболеваний, ранняя потеря трудоспособности и инвалидизация вызывают проблемы психологического характера, ограничение социальной активности. С другой стороны, на состояние больных существенное влияние оказывает применение различных методов лечения, используемых в ревматологии. Так, побочные эффекты и осложнения от приема цитостатиков, глюкокортикоидов и других препаратов ухудшают самочувствие больных, а необходимость длительного приема лекарств, иногда неэффективность проводимого лечения с вынужденной сменой терапии влияют на психологическое состояние [34, 43, 73]. Таким образом, на КЖ ревматологических больных влияет как заболевание, так и проводимое лечение. Методология исследования КЖ позволяет изучить воздействие заболевания и лечения на показатели физического, психологического и социального функционирования больного.

Американский колледж ревматологов рекомендует использовать в клинических исследованиях у больных РА следующие критерии оценки эффективности лечения [43, 82]:

- количество болезненных и припухлых суставов;
- оценка больным боли (VAS / Likert);
- оценка больным течения заболевания в целом (VAS / Likert);
- оценка врачом активности заболевания (VAS / Likert);
- оценка больным функционирования (AIMS, SHAQ, McMaster HIQ или MACTAR);
- лабораторные острофазовые показатели (СОЭ, СРБ).

Таким образом, в настоящее время самостоятельная оценка больным своего состояния, т.е. оценка КЖ применяется наряду с традиционными критериями определения результатов лечения в ревматологии: физикальными, лабораторными и инструментальными исследованиями. Традиционные критерии не охватывают всех аспектов заболевания и не позволяют всесторонне оценить состояние больного. С помощью метода оценки КЖ можно измерить параметры, которые не выявляются обычными методами обследования. При этом КЖ может выступать в качестве дополнительного или основного критерия оценки результата лечения в ревматологии.

В настоящее время метод оценки КЖ применяют в ревматологии в клинических исследованиях и в клинической практике.

7.1. Методологические аспекты исследования качества жизни в ревматологии

Для оценки КЖ в ревматологии используют следующие виды опросников:

- общие опросники,
- специальные опросники,
- опросники, специфичные для определенного состояния.

В ревматологии наиболее распространено применение следующих общих опросников [34, 43, 112]:

- с 1981 года — опросник Sickness Impact Profile (SIP), в 1982 году в Великобритании создан его эквивалент: Functional Limitations Profile (FLP);
- с 1986 года — Nottingham Health Profile (NHP);
- с 1993 года — Short Form 36-item Health Status Questionnaire (SF–36).

Специальные опросники — это опросники, специфичные для ревматологических заболеваний, иногда — для конкретного заболевания. Специальные опросники разработа-

ны в ревматологии для многих заболеваний [34, 154]. Например:

- Health Assessment Questionnaire (HAQ);
- Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS, AIMS2, AIMS2-SF);
- Functional Status Index (FSI);
- Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (WOMAC);
- McMASTER — Toronto Arthritis (MACTAR);
- Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ);
- Fibromyalgia Health Assessment Questionnaire (FHAQ);
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI);
- Systemic Lupus Activity Measure (SLAM).

Из этих опросников следует выделить Arthritis Impact Measurement Scales (AIMS). Первая версия опросника AIMS была создана в 1980 году специально для оценки КЖ у больных РА (R. Meenan, США). Вторая, усовершенствованная версия опросника AIMS2 была создана в 1990 году (R. Meenan, J. Mason). Опросник показал высокие психометрические свойства и оказался наиболее информативным инструментом для оценки КЖ больных РА, в связи с чем был признан «золотым стандартом» [43, 125, 126]. Тем не менее он не получил широкого распространения в клинической практике в связи с большим количеством вопросов и длительностью заполнения его больными. В 1997 году Французская группа исследования качества жизни в ревматологии (F. Guillemin et al) разработала краткую версию опросника AIMS2 — AIMS2-SF. Краткая версия по своим психометрическим свойствам не уступает оригинальной версии, более проста и удобна для практического использования [93]. В 1999 году были созданы две модифицированные версии: первая — модификация краткого опросника AIMS2-SF — для больных ОА (в США) [158], вторая — модификация опросника AIMS2 (AS-AIMS2) для больных анкилозирующим спондилоартритом (АС) во Франции [92]. Обе версии изменены с учетом специфики данных заболеваний и имеют высокие психометрические свойства. Опросники рекомендованы к повседневному использованию в клинической практике.

Опросники, специфичные для определенных состояний, используют в качестве дополнительных инструментов при исследовании КЖ в ревматологии. Они помогают оценить тревожность и депрессию, личностные характеристики, адаптацию, адекватность социальной помощи, удовлетворенность жизнью и т.д. [43].

В эту группу входят следующие опросники:

- Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961);
- Hospital Anxiety and Depression (HAD) Scale (Zigmond and Snaith, 1983);
- Minnesota Multiphasic Personality Index (MMPI) (Pincus et al., 1986);
- Arthritis Helplessness Index (Nicassio et al., 1985);
- Rand MOS Social Support Questionnaire (Sherbourne and Stewart, 1991);
- Rheumatology Distress Index (RDI) (Wolfe and Skengton, 2000);
- Quality of Well-being Scale (QWS) (Kaplan et al., 1976).

Оценка КЖ в клинических исследованиях, выполняемых в ревматологии, должна быть всесторонней. При этом, как правило, необходимо применение нескольких инструментов (возможна комбинация общего и специального опросников).

В клинической практике процедура оценки КЖ должна быть краткой и «практичной» (время опроса больных не должно быть затянуто). В этой связи целесообразно использовать наиболее простые и удобные опросники.

7.2. Возможности метода оценки качества жизни в ревматологии

Возможности исследования КЖ в ревматологии велики, к наиболее существенным из них могут быть отнесены следующие:

- Мониторинг состояния больных;
- Оценка эффективности лечения;
- Оценка эффективности лекарственного препарата;

- Учет показателей качества жизни при планировании и проведении терапии;
- Прогностическое значение;
- Разработка реабилитационных программ;
- Фармакоэкономические расчеты.

Ниже представлены результаты ряда исследований КЖ в ревматологии, демонстрирующие некоторые возможности метода.

7.2.1. Оценка влияния заболевания на качество жизни больных ревматоидным артритом

Исследование проведено МЦИКЖ в Санкт-Петербурге на базе Городского ревматологического центра [14]. Целью исследования было изучение показателей КЖ больных РА и оценка влияния заболевания на параметры КЖ больных РА. В исследование было включено 126 больных с диагнозом РА, верифицированным в соответствии с критериями ARA. Средний возраст в выборке составил 54,5 г., преобладали женщины — 87,3%. Большинство больных были серопозитивны, имели II степень активности заболевания, III Rg-стадию, II степень функциональной недостаточности суставов (ФНС).

Для оценки КЖ применяли опросник SF–36 (J.E.Ware, 1992). Показатели КЖ больных РА изучали в момент обострения заболевания при поступлении больных в стационар, до начала лечения. Для оценки влияния заболевания на КЖ больных проводили сравнительную оценку показателей КЖ больных РА и контрольной группы. Контрольная группа включала 800 здоровых человек из репрезентативной выборки населения Санкт-Петербурга и соответствовала группе больных по полу и возрасту.

Как видно из рисунка 50, все показатели КЖ были статистически значимо хуже у больных РА в сравнении с контрольной группой ($p<0,001$). У больных РА в наибольшей степени изменялись показатели физического здоровья (ФФ, РФФ, Б, ОЗ). Ролевое физическое функционирование было снижено на 80%, показатель боли на 55,8%, показатель физического функционирования — на 58% в сравнении с контрольной группой. Среди показателей КЖ, характеризующих

психологическое здоровье (ПЗ, Ж, СФ, РЭФ), в большей степени было снижено ролевое эмоциональное функционирование — на 65%, и жизнеспособность — на 41% в сравнении с контрольной группой. Показатель социального функционирования, являясь самым высоким среди всех параметров КЖ в группе больных РА (43,7), тем не менее, был на 30% хуже, чем в контрольной группе.

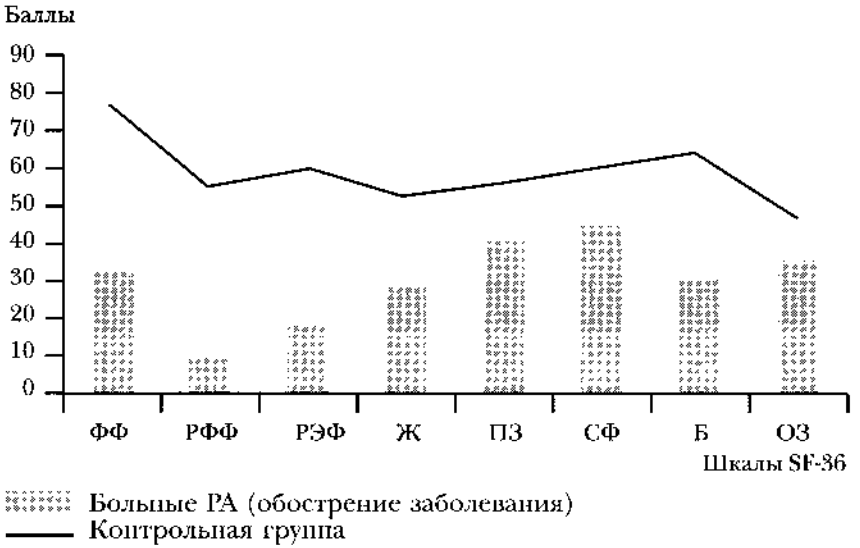


Рис. 50. *Показатели качества жизни больных ревматоидным артритом (n=126) и контрольной группы (n=800), опросник SF-36 [Новик А.А. и др., 2001]*

На основании проведенного исследования был сделан вывод о том, что РА значительно ухудшает параметры КЖ больных в сравнении со здоровой популяцией: страдает физическое, психологическое состояние больных, нарушается их социальная адаптация. Данные МЦИКЖ и ряда зарубежных групп, занимающихся изучением КЖ в ревматологии, позволяют утверждать, что исследование КЖ является высоко информативным методом оценки состояния больных РА и позволяет получить представление о влиянии заболевания на составляющие КЖ больного.

7.2.2. Оценка влияния лечения на качество жизни больных ревматоидным артритом

Исследование проведено МЦИКЖ в Санкт-Петербурге на базе Городского ревматологического центра [13]. Целью исследования было изучение динамики показателей КЖ у больных РА в процессе лечения.

Обследовано 112 больных РА. Средний возраст в выборке составил 56 лет (SD=11,48), преобладали женщины — 91%. У большинства больных были ревматоидный фактор (85%), системные проявления РА (81%), II степень активности заболевания (60%), III Rg-стадия (55%), ФНС II степени (89%).

КЖ изучали с помощью общего опросника SF–36 (J.E. Ware, 1992) до начала лечения (при обострении заболевания); через 1, 3 и 6 месяцев после начала лечения. Все больные получали стандартную терапию (базисная + симптоматическая).

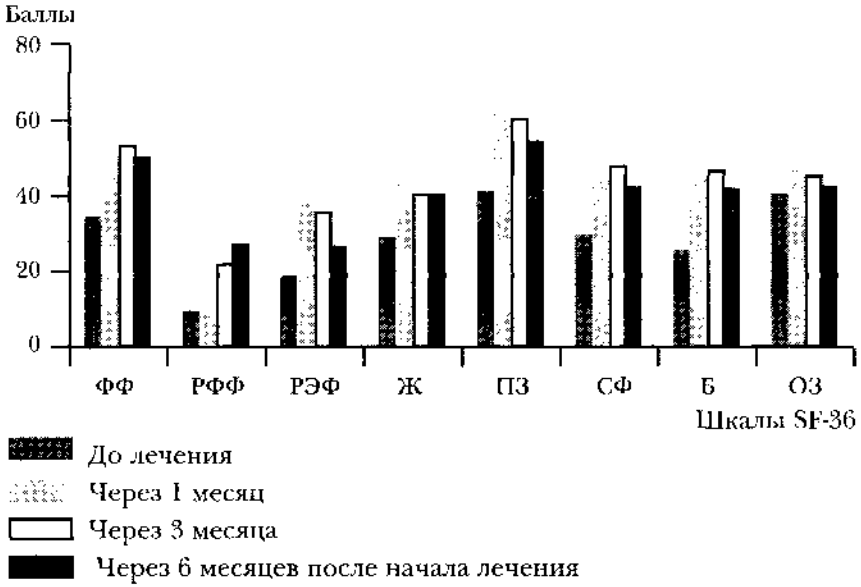


Рис. 51. *Динамика показателей качества жизни в группе больных ревматоидным артритом (n=112) в процессе лечения (опросник SF–36) [Новик А.А. и др., 2001]*

Как видно из рисунка 51, самые низкие показатели КЖ у больных РА были получены до начала лечения. В большей степени страдало ролевое функционирование (физическое и эмоциональное). Значения показателей физического здоровья (РФФ, Б, ОЗ) были ниже, чем психологического. Через 1 месяц лечения улучшались все показатели КЖ ($p<0,001$). Через 3 месяца показатели, характеризующие психологическое здоровье (ПЗ, Ж, РЭФ, СФ), и показатель общего здоровья снижались, но оставались лучше, чем до начала лечения ($p<0,001$), а значения шкал, связанных с физическим здоровьем (РФФ, Б, ФФ), продолжали улучшаться. Через 6 месяцев показатели физического функционирования, жизнеспособности, боли, ролевого физического функционирования были лучше ($p<0,001$), чем до начала лечения (соответственно 33,8 и 48,2; 30,6 и 40,9; 28,7 и 43,5; 10,1 и 26,5).

Таким образом, было установлено, что обострение РА ухудшает КЖ больных: страдает физическое, психологическое здоровье, нарушается социальная активность. Стандартная терапия улучшает параметры КЖ больных РА. При этом отдельные составляющие КЖ улучшаются в различные сроки от начала лечения.

Метод исследования КЖ открывает принципиально новые возможности в проведении мониторинга состояния пациентов с РА, позволяя получить уникальные данные о физическом, психологическом и социальном функционировании больного в динамике и использовать их при определении эффективности лечения, как конкретного пациента, так и группы больных.

7.2.3. Оценка эффективности лекарственного препарата

Изучение КЖ больных РА, получающих препарат целекоксиб (нестероидный противовоспалительный препарат, селективный ингибитор ЦОГ-2) проведено в рамках рандомизированного многоцентрового исследования [217]. Следует отметить, что этому исследованию предшествовало клиническое изучение терапевтической эффективности препарата, сравнение его преимуществ с существующими аналогами, оценка побочных действий, осложнений и т.д.

В исследовании КЖ участвовали 79 клиник США и Канады. Цель исследования состояла в оценке эффективности препарата целекоксиб методом оценки КЖ. В протокол было включено 668 больных с диагнозом РА (ARA критерии) в возрасте 18 лет и старше, с ФНС I-III степени. Из исследования были исключены больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Пациенты были распределены на следующие группы:

- плацебо;
- целекоксиб по100 мг 2 раза в день (р/д);
- целекоксиб по 200 мг 2 р/д;
- целекоксиб по 400 мг 2 р/д;
- напроксен по 500 мг 2 р/д.

КЖ изучали с помощью двух опросников: общего опросника MOS Short Form 36 (SF–36) и специального опросника Health Assessment Questionnaire (HAQ). HAQ является широко используемым специальным опросником для оценки КЖ в ревматологии и содержит 20 вопросов, 8 шкал, 1 суммарный показатель.

Оценку КЖ проводили до лечения, через 2, 6 и 12 недель после его начала. До начала лечения между группами сравнения не было выявлено статистически значимых различий по демографическим данным и активности заболевания. При оценке КЖ до лечения отсутствовали статистически значимые различия в показателях КЖ обоих опросников (HAQ и SF–36).

Результаты оценки КЖ в процессе лечения позволили установить следующее:

- показатели КЖ опросника HAQ улучшились во всех группах больных;
- показатели КЖ опросника SF–36 улучшились в группах больных, получающих целекоксиб и напроксен, и ухудшились в группе плацебо.

Как видно из таблицы 28, наибольшее количество показателей КЖ опросника HAQ улучшилось в группе больных, получающих целекоксиб в дозе 200 мг 2 раза в день в сравнении с другими группами, получающими целекоксиб в дозах 100 и 400 мг, и с группой, получающей напроксен. На рисунке 52 показано, что изменение суммарного показателя КЖ опросника HAQ в группе больных, получающих целекоксиб в дозе 200 мг не только достоверно выше в сравнении с плацебо, но и в сравнении с группой, получающей напроксен.

Таблица 28

Количество показателей качества жизни (опросник HAQ), по которым выявлено статистически значимое улучшение в процессе лечения в сравнении с плацебо, в группах больных, получающих различные дозы целекоксиба и напроксен в сроки от 2 до 12 недель лечения [Zhao S.Z. et al., 2000]

Группы больных	Через 2 недели	Через 6 недель	Через 12 недель
Целекоксиб (100 мг 2 р/д)	7 из 8	3 из 8	2 из 8
Целекоксиб (200 мг 2 р/д)	8 из 8	6 из 8	6 из 8
Целекоксиб (400 мг 2 р/д)	8 из 8	6 из 8	5 из 8
Напроксен (500 мг 2 р/д)	5 из 8	4 из 8	3 из8

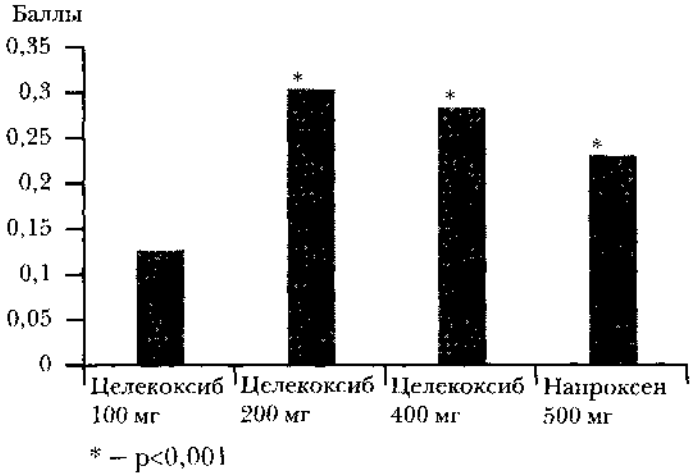


Рис. 52. Улучшение суммарного показателя качества жизни в группах больных, получающих различные дозы целекоксиба и напроксен через 12 недель лечения (опросник HAQ) [Zhao S.Z. et al., 2000]

Аналогичные результаты получены при оценке КЖ с помощью опросника SF–36. Как видно из табл. 29, в группах больных, получающих целекоксиб по 200 и 400 мг 2 р/д, результаты оценки КЖ сходны: имеется достоверное улучшение в сравнении с группой плацебо и группами, получающими целекоксиб 100 мг и напроксен.

Улучшение показателей качества жизни в группах больных, получающих различные дозы целекоксиба и напроксен через 12 недель лечения (опросник SF–36) [Zhao S.Z. et al., 2000]

Показатели	Целекоксиб 100 мг 2 р/д	Целекоксиб 200 мг 2 р/д	Целекоксиб 400 мг 2 р/д	Напроксен 500 мг 2 р/д
Суммарный компонент физического здоровья	$p < 0,001$ *	$p < 0,001$* #	$p < 0,001$ * # +	$p < 0,001$ *
Суммарный компонент психологического здоровья	$p < 0,001$*	$p < 0,001$* #+	$p < 0,001$ * #	$p < 0,001$ *

* различия в сравнении с плацебо; # различия в сравнении с целекоксибом 100 мг; + различия в сравнении с напроксеном 500 мг

Полученные результаты оценки КЖ свидетельствуют о том, что целекоксиб в большей степени улучшает КЖ больных РА, чем напроксен. Более того, определена доза препарата целекоксиб, при использовании которой наблюдаются наиболее высокие показатели КЖ.

В заключении данного исследования были сделаны следующие выводы:

- Целекоксиб в дозе 100, 200 и 400 мг 2 р/д улучшает КЖ больных РА.
- Рекомендуемая доза препарата целекоксиб в соответствии с результатами оценки КЖ в течение 12 недель — 200 мг 2 раза в день.
- Целекоксиб в дозе 200 мг 2 р/д в большей степени улучшает КЖ в сравнении с препаратом напроксен в дозе 500 мг 2 р/д.
- Использование целекоксиба в дозе 100 мг 2 р/д и напроксена 500 мг 2 р/д эквивалентно по степени влияния на параметры КЖ больных.

Исследование КЖ является перспективным подходом при проведении экспертизы новых ревматологических препаратов, позволяющим получить ценную многомерную информацию о влиянии лекарственного средства на составляющие КЖ больного и на основании этих данных вынести обоснованное решение о преимуществах изучаемого препарата.

Глава 8

Исследование качества жизни в неврологии

Заболевания нервной системы сопровождаются, как правило, нарушениями физического функционирования больного и связаны с отклонениями в психологической, эмоциональной, ментальной, духовной и социальной сферах жизни пациента. Очевидна необходимость всесторонней оценки влияния болезни на важнейшие функции человека с возможностью количественного их измерения и наблюдения за ними в процессе лечения. Методология исследования КЖ в неврологии открывает принципиально новые подходы к более глубокому изучению влияния болезни на состояние ключевых функций пациента, расширяет возможности многомерной оценки эффективности медицинской помощи, как при популяционных исследованиях, так и при проведении индивидуального мониторинга физического, психологического, эмоционального и социального статуса неврологического больного.

Концептуальные и методологические аспекты исследования КЖ в неврологии разработаны экспертами Межнационального центра исследования качества жизни в 2000 г.

8.1. Инструменты оценки качества жизни в неврологии

В неврологии, как и в других разделах медицины, используют общие и специальные опросники. Среди общих опросников следует отметить следующие:

- MOS SF–36;
- Nottingham Health Profile;
- Disability Impact Profile;
- Sickness Impact Profile;
- Quality Well-Being Index;
- Health Status Questionnaire;
- EUROQOL - EuroQOL Group.

Для большинства неврологических заболеваний разработаны специальные опросники. Так, у больных эпилепсией применяют следующие специальные опросники:

- Seizure Severity Scale;
- Liverpool Quality of Life;
- Washington Psychosocial Seizure Inventory;
- Social Effects Scale;
- Quality of Life in Epilepsy.

При рассеянном склерозе (РС) наиболее распространенными специальными опросниками являются:

- Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS);
- MS Quality of Life–54;
- Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory.

Структура опросника FAMS, перевод и культурная адаптация которого проведены экспертами МЦИКЖ, представлена в таблице 30.

Таблица 30

Структура специального опросника для больных рассеянным склерозом FAMS

Название шкалы	Количество вопросов
Подвижность	7
Симптомы	7
Эмоциональное благополучие	7
Общее благополучие	7
Мышление и утомляемость	9
Социально-семейное благополучие	7
Дополнительные показатели	14

При инсульте используют следующие опросники: Canadian Neurological Scale, Frenchay Activities Index, Barthel Index .

8.2. Возможности метода исследования качества жизни в неврологии

Методология исследования КЖ позволяет решать в неврологии следующие задачи:

- определение влияния заболевания на физическое, психологическое, социальное функционирование больного (с получением дифференциальных и интегральных количественных показателей);

- оценка эффективности метода лечения;
- экспертиза эффективности новых лекарственных препаратов;
- проведение мониторинга физического, психологического и социального функционирования больного с получением дифференциальных и интегральных количественных показателей и использованием этих данных для коррекции программы лечения;
- прогнозирование течения заболевания;
- разработка реабилитационных программ;
- разработка программ поддержки паллиативных больных;
- разработка программ поддержки умирающих больных и членов их семей;
- фармакоэкономическое обоснование стандартов терапии и новых методов лечения.

Большой международный опыт изучения КЖ у неврологических больных убедительно демонстрирует возможности методологии в этом разделе медицины.

8.2.1. Определение влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное состояние больного

Естественно, что такое заболевание как рассеянный склероз (РС), существенно изменяет КЖ больного. Важно знать, каким образом и насколько оно отличается от КЖ здорового человека. Канадской группой изучения тяжести заболеваний (CBISG) было проведено исследование КЖ у больных РС (198 больных из 14 канадских клиник) с использованием опросника SF–36 [188]. Результаты данного исследования выявили снижение показателей КЖ по всем шкалам данного опросника в сравнении с контрольной группой здоровых лиц уже в начале заболевания. Параметры КЖ больных РС средней тяжести оказались на 30% ниже, чем КЖ в целом в популяции. КЖ по трем шкалам SF–36 (физическое, ролевое физическое и социальное функционирование) достоверно снижались по мере нарастания значения шкалы EDSS (J.Kurtzke, 1983).

Полученные данные подтверждаются результатами исследования КЖ, проведенного в Норвегии, с участием 194 больных РС [134]. В этом исследовании было показано, что КЖ больных РС по всем шкалам ниже, чем у здоровых лиц (опросник SF–36). При РС особенно страдало физическое, ролевое физическое функционирование и были значительно более высокие показатели по шкале боли (рис. 53). Причем показатель EDSS тесно коррелировал со шкалой физического функционирования SF–36. Четкая зависимость показателей физического функционирования от уровня EDSS продемонстрирована на рисунке 54. Значительно менее выраженная корреляционная связь была прослежена в отношении шкал социального функционирования и общего здоровья. Авторами было сделано заключение о том, что применение опросника SF–36 при оценке тяжести течения и эффективности лечебных мероприятий при РС необходимо наравне с использованием шкалы EDSS, поскольку дает представление о психологических проблемах и социальном статусе этих больных, которые не отражены в шкалах EDSS.

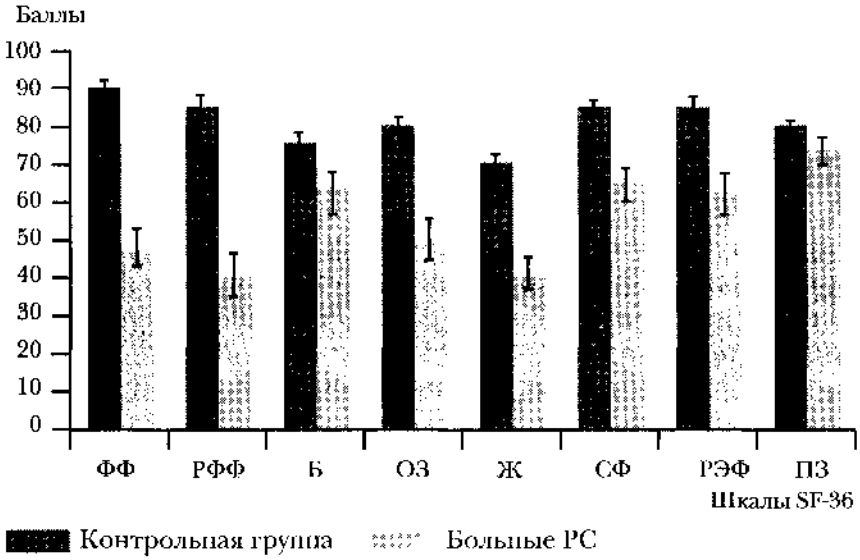


Рис. 53. *Различия показателей качества жизни больных рассеянным склерозом и контрольной группы (опросник SF-36) [Nortvedt M.W. et al., 1999]*

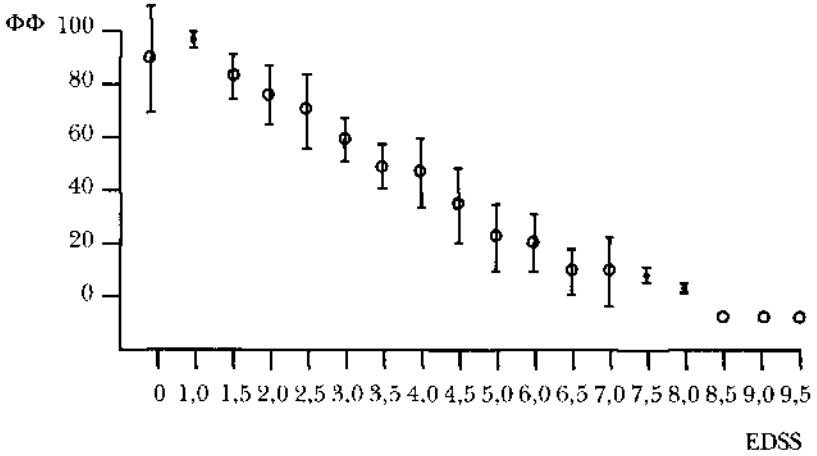


Рис. 54. *Сравнение показателей шкалы физического функционирования (опросник SF-36) и значений EDSS больных рассеянным склерозом [Nortvedt M.W. et al., 1999]*

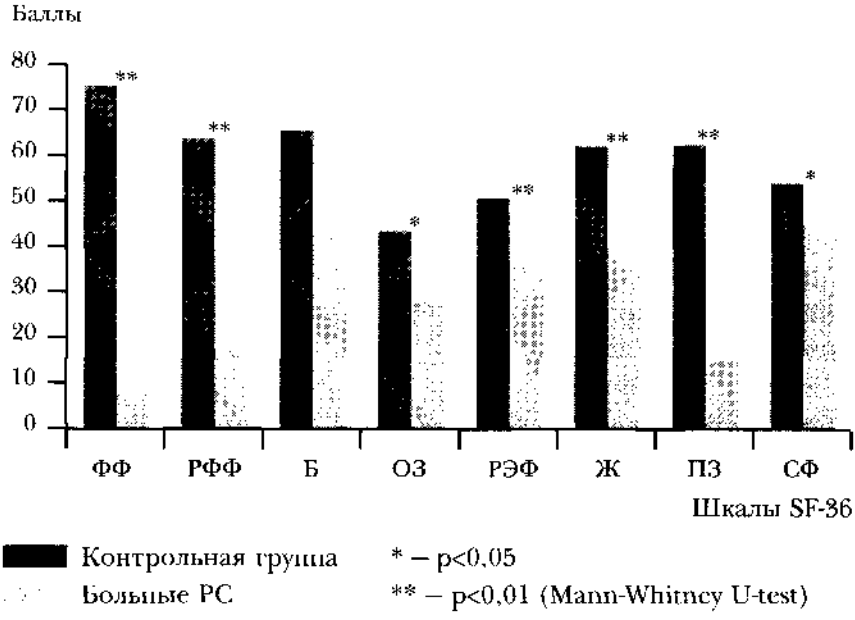


Рис. 55. *Показатели качества жизни больных рассеянным склерозом и контрольной группы (опросник SF-36) [данные МЦИКЖ, 2000]*

Результаты пилотного исследования, выполненного в Санкт-Петербурге экспертами МЦИКЖ, по сравнению показателей КЖ больных РС и контрольной группы оказались сходными с данными зарубежных авторов. В исследование было включено 29 больных РС (19 мужчин и 10 женщин, средний возраст 41,0±6,5 лет) со средней продолжительностью заболевания 12,4 года (от 6 до 28 лет). Индекс функциональной активности EDSS варьировал от 4 до 9 баллов (среднее значение 7,2±1,8). В группу сравнения вошли лица из нормативной выборки жителей Санкт-Петербурга, соответствующие группе больных по полу и возрасту. Как видно из данных, представленных на рисунке 55, все показатели КЖ по опроснику SF–36 были значительно ниже в группе больных РС ($p<0,05$ и $p<0,01$; Mann-Whitney U-test). Причем значения шкалы физического функционирования у больных РС были практически на порядок ниже соответствующих значений контрольной группы (7,4 против 75,3); значения шкалы ролевого физического функционирования у больных оказались в 4 раза ниже, чем в контрольной группе (16,4 против 62,1). Различия этих показателей в данном исследовании были значительно более выражены в сравнении с результатами зарубежных исследований, что может быть объяснено большей продолжительностью заболевания и более высокими значениями EDSS в выборке Санкт-Петербурга. Следует также обратить внимание на выраженное снижение общего здоровья (28,4 против 45,4), социального функционирования (38,4 против 66,0) и ролевого эмоционального функционирования (17,3 против 65,5) у больных РС в сравнении с контрольной группой. Различие этих показателей оказалось значительно более выраженным по результатам пилотного исследования в Санкт-Петербурге, чем по данным авторов из Норвегии и Канады [134, 188]. Здесь уместно отметить, что подобные исследования позволяют определить спектр проблем больных РС, часто остающихся вне поля зрения врачей, и дать им количественную оценку. Данные о КЖ больных РС могут стать основой для принятия программ социально-психологической помощи этой сложной категории пациентов.

Интересные данные о влиянии заболевания на различные составляющие функционирования больного получены у боль-

ных мигренью. В крупномасштабном исследовании, проведенном в США, сравнивали показатели КЖ больных мигренью и здорового населения [64]. Как оказалось, все компоненты КЖ (физический, психологический и социальный) были ниже в группе больных. Причем показатели КЖ страдали по всем 6 шкалам опросника SF–20. У больных мигренью показатели физического, ролевого, социального и психологического функционирования, а также общего здоровья и боли оказались ниже в среднем на 25%, чем в контрольной группе.

8.2.2. Качество жизни и экспертиза эффективности новых лекарственных препаратов

Среди неврологических заболеваний немало нозологических форм, имеющих описательные и не всегда четкие критерии оценки эффективности лечения. Международный опыт свидетельствует о том, что при определении эффективности терапевтического вмешательства информация о КЖ больного оказывается весьма ценной. Многие препараты, применяемые в лечении больных РС, направлены на улучшение КЖ больного. Для того чтобы понять, каким образом и насколько лекарственный препарат влияет на КЖ больного, следует проводить оценку КЖ больного до начала и в процессе лечения. Среди значительного количества работ по изучению КЖ, убедительно демонстрирующих эффективность применения метода оценки КЖ у больных РС, уместно отметить исследование Rice и соавторов [162]. Изучали динамику КЖ у больных РС, получавших и не получавших лечение интерфероном бета–1b. Было установлено, что параметры КЖ (опросник SF–36) у больных с EDSS ниже 3,0 баллов, получавших терапию интерфероном, имели значительно более высокие значения в сравнении с контрольной группой. Наиболее выражены эти отличия были по следующим шкалам: физическое (+22%, p=0,0102), ролевое физическое (+100%, p=0,0022), социальное (+19%, p=0,0287) функционирование и общее здоровье (+27%, p=0,0070). У больных с EDSS от 3,0 до 6,0 баллов, получавших интерферон, показатели КЖ были в среднем на 8% выше, чем в контрольной группе. У больных с EDSS более 6,0 эта разница составила 10%. Таким образом, бла-

годаря применению методологии оценки КЖ, была установлена гетерогенность в отношении ответа на применение интерферона в группе больных РС.

При лечении эпилепсии КЖ также является важным критерием оценки эффективности лечения. В клиническом исследовании по сравнению эффективности ламотриджина и фелбамата КЖ рассматривали как дополнительный критерий оценки эффективности препарата [101]. Результаты другого исследования показали, что лечение ламотриджином не только снижает частоту припадков, но и приводит к улучшению КЖ больных [174]. У больных, получающих ламотриджин, наблюдали улучшение психологического функционирования, а также улучшение общего состояния и способности к самоконтролю.

8.2.3. Качество жизни как прогностический фактор прогрессирования заболевания

Прогностические возможности метода оценки КЖ показаны для больных РС. Было установлено, что показатели КЖ, измеренные до начала лечения, могут прогнозировать прогрессирование заболевания. При этом такие, казалось бы, бесспорно важные признаки как активность заболевания, число рецидивов за последние два года, уровень EDSS до лечения, пол и возраст не имели прогностической значимости. Эти данные получены в результате рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого исследования лечения интерфероном альфа–2а больных РС [133]. В исследование было включено 97 больных РС с рецидивирующе-ремиттирующим течением. У всех больных уровень EDSS был равен или меньше 5,5 баллов; также у всех пациентов наблюдали по крайней мере два случая рецидива заболевания в течение двух лет, предшествующих лечению. Больные проходили лечение в течение 6 месяцев; в дальнейшем в течение последующих 6 месяцев находились под наблюдением. Клиническое обследование, включающее оценку EDSS и исследование показателей КЖ, измеренных с помощью опросника SF–36, проводили до начала лечения, через

3, 6 и 12 месяцев после начала лечения. В результате исследования были установлены корреляции между шкалами КЖ опросника SF-36 до начала лечения и изменениями баллов EDSS через 12 месяцев. Низкие значения показателей КЖ до начала терапии коррелировали с возрастанием EDSS после завершения лечения. Сильная корреляция обнаружена для шкал психологического здоровья, ролевого эмоционального и ролевого физического функционирования (табл. 31). Наиболее выраженной оказалась корреляция между увеличением EDSS и низким значением психологического здоровья до начала лечения (r=–0,29, p=0,006). При этом не было обнаружено взаимосвязи между увеличением EDSS после лечения и уровнем активности заболевания, измеренным по количеству повреждений в веществе головного мозга методом ЯМР, числом рецидивов в течение двух лет до начала лечения, а также полом и возрастом больного.

Таблица 31

Корреляционные связи между показателями качества жизни у больных рассеянным склерозом до начала лечения интерфероном альфа-2а и изменениями EDSS в течение 12 месяцев после начала лечения [Nortvedt M.W. et al., 2000]

Шкалы опросника SF-36	Коэффициенты корреляции	p
ФФ	–0,06	0,57
ОЗ	–0,05	0,64
ПЗ	–0,29	0,006
Б	0,00	0,98
РЭФ	–0,22	0,04
РФФ	–0,24	0,02
СФ	–0,18	0,10
Ж	–0,14	0,19

Таким образом, показатели КЖ больного РС, измеренные до начала лечения, обладают прогностической ценностью в отношении прогрессирования заболевания. Исследование КЖ дает важную информацию для стратификации популяции больных РС и позволяет оптимизировать выбор и обоснование терапевтической программы.

8.2.4. Качество жизни как ориентир в разработке реабилитационных программ

При многих заболеваниях нервной системы этап реабилитации играет существенную роль. В ряде работ показано, что оценка КЖ является надежным критерием определения эффективности программы реабилитации. Иллюстрирует это положение результат исследования КЖ по оценке эффективности реабилитационной программы, направленной на улучшение внимания больных РС [151]. Программа представляла собой специальный тренинг, состоящий из 12 этапов. Оценку КЖ проводили до начала программы, после каждого этапа, после окончания тренинга и через 9 недель после завершения программы. Наряду с улучшением внимания у больных отмечали улучшение таких показателей КЖ как физическое и эмоциональное функционирование, социальная активность.

В другом исследовании было показано, что разработанная авторами программа реабилитации, в основу которой были положены физические упражнения и психологический тренинг, приводила к существенному улучшению параметров КЖ больных РС [150]. При этом не было отмечено значимой динамики EDSS. Таким образом, именно методология исследования КЖ продемонстрировала высокую чувствительность и информативность, что позволило определить эффективность программ реабилитации.

8.2.5. Качество жизни в фармакоэкономических расчетах

Результаты исследования КЖ при заболеваниях нервной системы могут быть полезны в фармакоэкономических расчетах [95, 101, 167, 175]. Фармакоэкономические расчеты позволяют сравнить затраты и результаты лечения при использовании новых, особенно дорогостоящих препаратов или высокотехнологичных схем лечения. Важной единицей измерения в фармакоэкономических исследованиях, получившей широкое распространение в международной практике, является QALY.

Многие препараты для лечения неврологических заболеваний, например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, РС, являются чрезвычайно дорогостоящими. Один из способов оценки эффективности дорогостоящих препаратов является анализ Q-TWiST (Extended Quality-Adjusted Time Without Symptoms and Toxicity). Q-TWiST — время прожитое без симптомов заболевания и токсичности. Этот параметр был определен при лечении ремиттирующего РС интерфероном бета–1b [167]. Интерферон бета–1b показан для лечения ремиттирующего РС. Однако известны серьезные побочные эффекты препарата, такие как слабость, лихорадка и другие. Клинические эффекты и КЖ оценивали через 12 месяцев после начала исследования у больных РС, получающих и не получающих терапию интерфероном. Для группы, получающей терапию интерфероном, Q-TWiST составил 10,6 месяца, для контрольной группы — 10,4. На основании данного исследования был сделан вывод о том, что применение интерферона бета–1b в первый год лечения ремиттирующего РС не приводит к ухудшению КЖ, несмотря на побочные эффекты препарата.

Глава 9

Исследование качества жизни в онкологии

Исследование КЖ в онкологии играет исключительно важную роль, как в клинических исследованиях, так и в клинической практике. Изменения составляющих КЖ особенно рельефно проявляется у онкологического больного, причем во многом они определяются этапом развития опухолевого процесса.

На ранних стадиях заболевания физическое состояние пациента, как правило, не нарушено, однако имеет место изменение психологического и социального функционирования.

В поздних стадиях онкологического заболевания пациент переживает критические изменения во всех сферах жизнедеятельности — физической, психологической, духовной и социальной.

Уникальность идеи исследования КЖ состоит в том, что именно данная методология открывает возможности точного описания и измерения сложной гаммы многоплановых нарушений, которые происходят с онкологическим больным в процессе развития злокачественной опухоли.

С 1985 года Food and Drug Administration (FDA, США) рекомендовано включить оценку КЖ в онкологические клинические исследования, связанные с внедрением новых лекарственных препаратов. На совместной конференции Национального института рака США (NCI) и Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 1990 году постулировано, что КЖ является вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевой терапии после выживаемости и является более важным показателем, чем первичный опухолевый ответ.

Более половины всех зарубежных исследований КЖ после 1980 года связано с лечением онкологических больных. С 1990 года проведено более 150 многоцентровых рандомизированных исследований, в которых наряду с другими параметрами оценивали КЖ.

По данным Medline и CANCERLIT (Национальная библиотека медицины США) только в 2000 году опубликовано около 3000 статей, посвященных исследованию КЖ в онкологии.

9.1. Инструменты оценки качества жизни в онкологии

В большинстве случаев, за редким исключением, в онкологии применяют специальные опросники. Наиболее распространенными из них являются следующие:

- EORTC QLQ-C 30,
- FACT-G,
- Rotterdam Symptom Checklist (RSC),
- Functional Living Index - Cancer (FLIC),
- Cancer Inventory of Problem Situations (CIPS),
- Rehabilitation Evaluation System (CARES).

В ряде случаев используют шкалы для оценки физического состояния, боли и симптомов:

- Karnovsky Performance Index (KPI),
- McGill Pain Questionnaire (MPQ),
- Symptom Distress Scale (SDS),

а также визуальные аналоговые шкалы:

- Spiltzer Quality of Life Index (SQLI),
- Linear Analogue Self-Assessment Scale (LASA),
- *Quality of Life Tool* (QOLT).

Если одной из задач исследования является изучение влияния болезни на параметры КЖ пациента, следует использовать наряду со специальным один из общих опросников оценки КЖ.

9.2. Возможности метода исследования качества жизни в онкологии

Следует отметить следующие возможности метода исследования КЖ в онкологии:

- изучение влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного;
- выбор стратегии лечения;
- оценка эффективности лечения;
- экспертиза эффективности новых лекарственных препаратов;

- прогнозирование характера течения заболевания и показателей выживаемости;
- проведение индивидуального мониторинга состояния больного;
- экспертиза эффективности реабилитационных программ;
- оптимизация программ паллиативной терапии;
- проведение фармакоэкономических расчетов.

Международный опыт исследования КЖ убедительно демонстрирует возможности метода в онкологии. Данные о КЖ онкогематологических больных, полученные экспертами МЦИКЖ, также свидетельствуют о высокой информативности данной методологии [136–139].

9.2.1. Качество жизни как критерий оценки эффективности лечения

В многоцентровых рандомизированных исследованиях КЖ может быть дополнительным или основным критерием оценки эффективности терапии в зависимости от целей и задач протокола. КЖ становится основным критерием в том случае, когда не выявлены достоверные различия в выживаемости между группами сравнения. В этой ситуации именно на основании данных о КЖ может быть сделан выбор оптимальной программы лечения [96, 145, 172, 181, 186, 192, 215].

Так, до начала 90-х годов применение химиотерапии у больных с распространенным раком поджелудочной железы считали неэффективным методом лечения. Данные, полученные в результате исследования выживаемости и параметров КЖ у больных с распространенным раком поджелудочной железы, изменили ранее общепринятую точку зрения [145]. Больные были рандомизированы следующим образом: первая группа получала только поддерживающую терапию (анальгетики, противорвотные препараты, кортикостероиды, паллиативную радиотерапию и психосоциальную помощь), а вторая — химиотерапию (5-фторурацил, лейковорин, этопозид) и поддерживающую терапию. При оценке результатов оказалось, что в группе, получавшей химиотерапию и поддерживающую терапию, общая выжи-

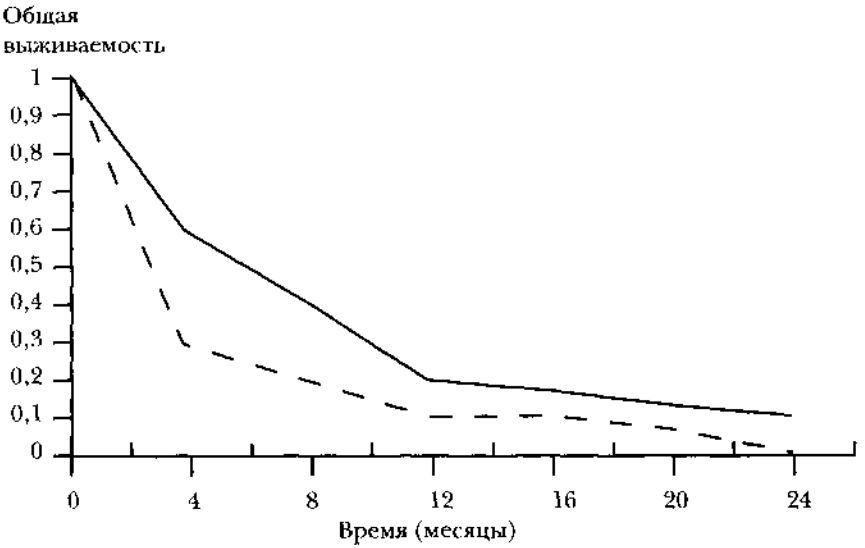


Рис. 56. *Кривые выживаемости больных раком поджелудочной железы [Osoba D., 1994]*

Рис. 57. *Показатели качества жизни больных раком поджелудочной железы при различных видах лечения [Osoba D., 1994]*

ваемость была выше (медиана 6 мес.) в сравнении с группой, получавшей только поддерживающую терапию (медиана 2,5 мес.) (рис. 56).

При оценке результатов исследования КЖ были получены следующие результаты. Применение комбинации химиотерапии и поддерживающего лечения сопровождалось значительным снижением боли и слабости, улучшением показателей эмоционального и физического функционирования, а также общего качества жизни больных (рис. 57).

На основании данного исследования был сделан вывод о том, что при распространенном раке поджелудочной железы применение комбинированного лечения (химиотерапии + поддерживающая терапия) сопровождается предпочтительными показателями общей выживаемости и КЖ больных. Таким образом, было показано, что именно комбинированная терапия является программой выбора у этой сложной категории пациентов.

Одним из классических примеров выбора стратегии лечения на основании данных исследования КЖ является поиск оптимальной схемы лечения сарком мягких тканей. Естественным было бы предположение о том, что КЖ у больных с саркомами мягких тканей, которым проведено хирургическое вмешательство с сохранением конечности, а затем радиотерапия (РТ), должно быть лучше, чем у больных после ампутации конечности. Однако многоцентровые рандомизированные исследования, посвященные оценке эффективности лечения сарком мягких тканей нижних конечностей, выполненные в США в 80-е годы, показали, что КЖ в группе больных, которым проведена ампутация, было, по крайней мере, не хуже, чем у больных, которым сделана органосохраняющаяся операция с последующим облучением [181]. Кроме того, было установлено, что больные после ампутации отмечали менее выраженные нарушения в сексуальной и эмоциональной сфере, а также расценивали свою способность к передвижению и самообслуживанию как более предпочтительную в сравнении с группой, перенесшей органосохраняющую операцию в сочетании с РТ (табл.32). Полученные результаты дали толчок к ряду исследований по

изучению роли и объема хирургического вмешательства, доз РТ, тактики ХТ и симптоматической терапии сарком мягких тканей, что в дальнейшем привело к формированию новых подходов к лечению этой группы опухолей [46, 97, 119, 128].

Таблица 32

Сравнение показателей качества жизни у больных с саркомами мягких тканей, получивших различные виды лечения

Показатели КЖ	После ампутации	Органосохраняющая операция
Социальная активность	14,8	12
Эмоциональное функционирование	3,6	11,2
Самообслуживание и передвижение	2,45	24,5
Сексуальные взаимоотношения	0,4	3,5

Примечание: чем ниже абсолютное значение показателя, тем лучше функционирование.

9.2.2. Качество жизни как критерий определения эффективности новых лекарственных препаратов

В современных условиях исследование КЖ представляет собой неотъемлемый элемент в комплексе мероприятий по испытанию, регистрации и внедрению онкологических лекарственных препаратов. При прочих равных условиях, препарат может быть рекомендован к применению, если он улучшает или, по крайней мере, не ухудшает КЖ больного.

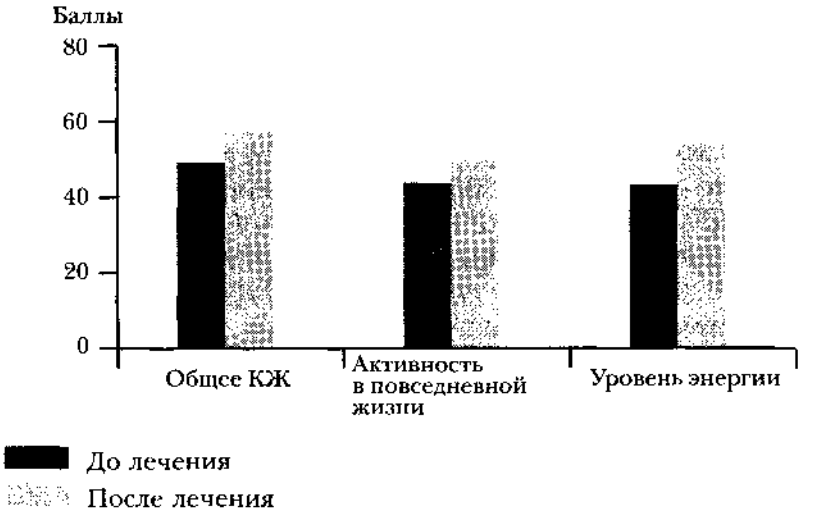
В 1995 году консультативный комитет по онкологическим препаратам FDA США рекомендовал к клиническому применению цитостатик гемцитабин на основании данных о его влиянии на выживаемость и показатели КЖ больных. В рандомизированном исследовании гемцитабин сравнивали с 5-фторурацилом (5ФУ) при раке поджелудочной железы [16]. Выживаемость составила к концу первого года 18% у

больных, лечившихся гемцитабином, и 2% у больных, получавших 5ФУ. Кроме показателей выживаемости исследовали КЖ по следующим параметрам: уровень боли, потребность в анальгетиках, способность к повседневной активности, изменение массы тела. Результаты оценивали на основании клинической пользы с помощью факмакоэкономических расчетов. В группе больных, получавших гемцитабин, клиническая польза составила 24%, а в группе получавших 5ФУ — 5%. Эти данные позволили принять окончательное решение о целесообразности применения гемцитабина для лечения рака поджелудочной железы и рекомендовать его для широкого клинического использования.

В настоящее время разрабатываются препараты, которые, корректируя ряд патофизиологических реакций в организме больного, отчетливо улучшают качество его жизни. Так, в лечении анемического синдрома все шире применяют стимулятор эритропоэза — эритропоэтин (ЭП). Показано, что препарат эффективен при ряде онкологических заболеваний, сопровождающихся анемией: его применение приводит к улучшению как гематологических показателей, так и КЖ больных [120].

В исследовании влияния ЭП на параметры КЖ онкологических больных с анемическим синдромом выявлено существенное улучшение параметров КЖ в ходе лечения [191]. У больных, у которых наблюдали ответ на терапию ЭП, отмечали улучшение общего КЖ, активности в повседневной жизни и уровня энергии (рис. 58). Показано также, что у этих больных через 8 недель после начала лечения имело место существенное улучшение общего КЖ, настроения, социальной активности и аппетита. Через 12 недель после начала лечения у больных, ответивших на терапию ЭП, наблюдали дальнейшее улучшение показателей КЖ. Следует отметить, что даже у больных без ответа на лечение через 12 недель после его начала регистрировали улучшение настроения, повышение уровня общей активности, социальной активности и снижение уровня беспокойства.

Таким образом, исследование КЖ является незаменимым методом в комплексе мероприятий при экспертизе и внедрении новых цитостатических и симптоматических препаратов в онкологии.



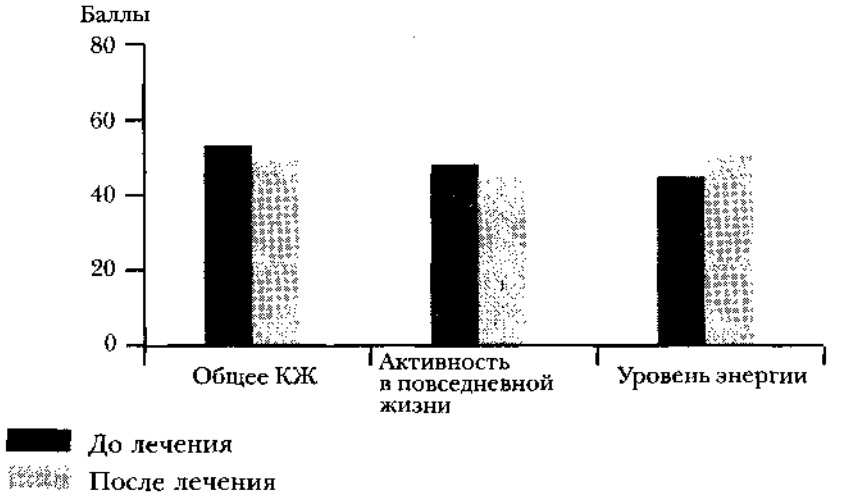


Рис. 58. *Показатели качества жизни у онкологических больных с анемическим синдромом, получающих и не получающих эритропоэтин [Treatment of anaemia at cancer, 1997]*

9.2.3. Качество жизни как прогностический фактор

В ряде исследований доказано, что некоторые параметры КЖ больного обладают независимой прогностической значимостью и являются информативными факторами прогноза выживаемости. Показано значение параметров КЖ как прогностических факторов общей выживаемости при раке легкого и молочной железы [60, 108, 168].

Особого внимания заслуживают данные о независимой прогностической значимости параметров КЖ у онкогематологических больных. Результаты изучения КЖ у больных агрессивными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в многоцентровых рандомизированных исследованиях, выполненных Северной лимфомной группой (NLG), установили, что общее КЖ больных, измеренное до начала терапии, обладает прогностической значимостью в отношении показателя общей выживаемости [104]. Особый интерес представляет то, что общее КЖ не зависит от прогностических факторов, включенных в International Prognostic Index (IPI), и является более чувствительным, чем общесоматический статус, оцениваемый врачом. Это наблюдение позволило рассматривать показатель общего КЖ как независимый прогностический фактор в группе агрессивных лимфом, дополняющий перечень параметров, включенных в модель IPI, или конкурирующий с ними.

Прогностическое значение КЖ было показано также у больных множественной миеломой (ММ) [211]. Традиционными прогностическими факторами выживаемости у этих больных являются растворимый интерлейкиновый рецептор, β–2 микроглобулин и общесоматический статус, причем наиболее широко в клинической практике используют два последних критерия. Однако недавно было показано, что независимыми прогностическими факторами выживаемости у больных ММ являются: физическое функционирование, ролевое функционирование, когнитивное функционирование, общее КЖ, и такие симптомы, как слабость и боль.

Причем общесоматический статус, измеренный врачом, и физическое функционирование, оцененное самим больным, являлись независимыми прогностическими факторами выживаемости. Больные из категории высокого риска (баллы 0–20, рис.59) имели очень низкие показатели физического функционирования, больные промежуточной группы (40–

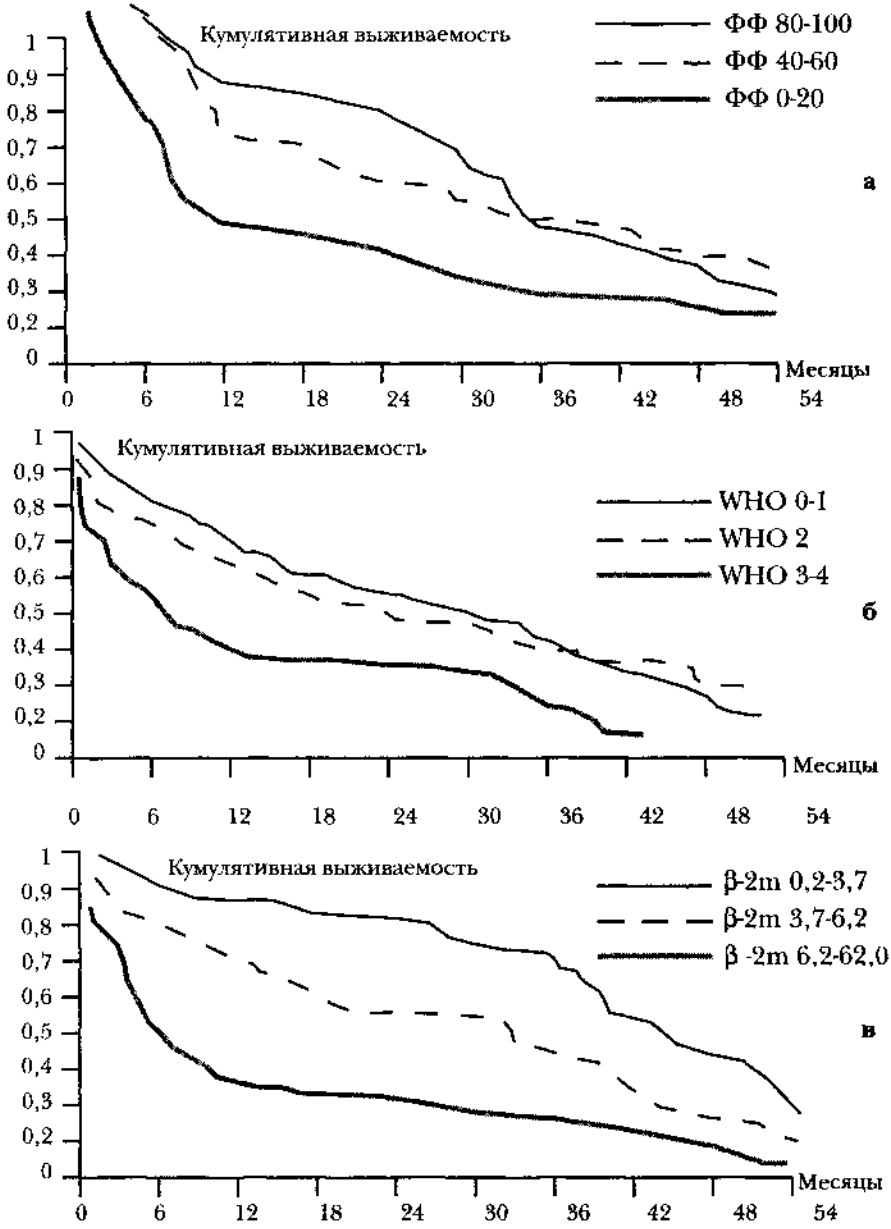


Рис. 59. *Кривые выживаемости больных множественной миеломой, получающих стандартную химиотерапию в зависимости от уровня физического функционирования (а), общесоматического статуса (б) и уровня β–2 микроглобулина (в) [Wisloff F. et al., 1997]*

60) — средний уровень функционирования, а у больных из группы низкого риска показатели физического функционирования были сходными с таковыми у здорового населения.

Таким образом, оценка КЖ больных до лечения является ценной при прогнозировании течения заболевания, позволяя более точно определить группы риска, провести стратификацию и выработать адекватную программу противоопухолевой терапии для каждой группы риска.

9.2.4. Качество жизни как показатель эффективности реабилитационных программ

Динамическое исследование КЖ после завершения лечения позволяет осуществлять длительный мониторинг состояния больного в периоде реабилитации, отслеживать ранние и поздние осложнения заболевания, а также побочные эффекты лечения. На основании данных о КЖ могут разрабатываться комплексные программы реабилитации онкологических больных.

В группе онкогематологических заболеваний при ряде опухолей лимфоидного происхождения удается добиться высокого процента ремиссий и хороших показателей общей выживаемости больных. К таким заболеваниям относится ЛГМ. В настоящее время более 90% больных в ранней стадии ЛГМ могут быть излечены, значительное число больных в генерализованной стадии также имеют шанс на достижение длительной ремиссии. РТ и комбинированная терапия являются эффективными программами лечения ЛГМ. Однако оба метода лечения сопровождаются рядом ранних и поздних осложнений. Исследование КЖ у больных ЛГМ в ходе терапии, через 5 и даже 10 лет после ее окончания важно для более глубокой оценки ранних и поздних осложнений лечения, понимания процесса реадаптации к нормальной жизни, выявления причин неадекватной адаптации и определения больных группы риска [215]. Данные о КЖ в ранние и отдаленные сроки после излечения могут помочь в оптимизации стратегий терапии ЛГМ с меньшим количеством осложнений, а также быть использованы при проведении реабилитационных мероприятий для этих больных.

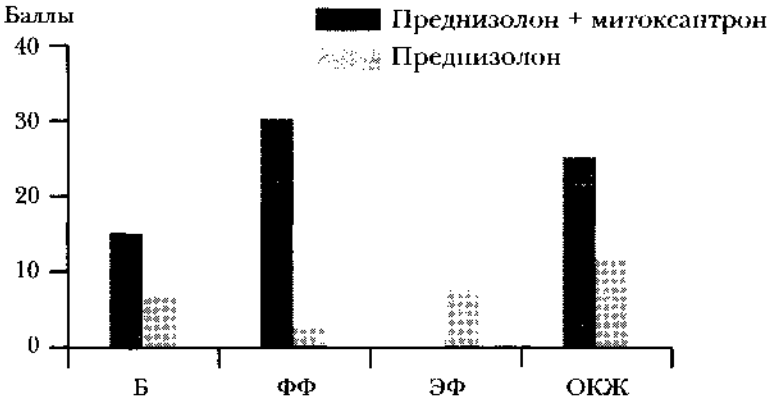


Рис. 60. *Динамика показателей качества жизни больных гормонорезистентным раком предстательной железы, получающих лечение по программам: преднизолон и преднизолон+митоксантрон [Tannock I.F., 1996]*

9.2.5. Качество жизни как критерий в разработке подходов к паллиативной терапии

КЖ является основным ориентиром в комплексе методов паллиативной медицины. Целью паллиативного лечения больного является улучшение его КЖ, и соответственно оценка КЖ имеет определяющее значение при выборе стратегии ведения инкурабельного больного. Мониторинг КЖ позволяет осуществлять постоянный контроль за состоянием больного и вносить коррективы в программы поддерживающей и симптоматической терапии. При поиске эффективной программы симптоматического лечения гормонорезистентного рака предстательной железы с помощью оценки КЖ сравнивали два метода лечения: преднизолон и преднизолон + митоксантрон [185]. Было показано, что в качестве варианта паллиативного лечения этих больных может быть рекомендована схема преднизолон + митоксантрон. У больных, которым вводили только преднизолон, паллиативный ответ наблюдали в 12% случаев, а у больных, получавших преднизолон и митоксантрон, ответ был зарегистрирован в 29% случаев. Кроме того, у больных на фоне комбинированной химиотерапии с митоксантроном наблюдали, значительное снижение выраженности боли, слабости, улучшение аппетита, а также улучшение показателей физического, психологического, социального и эмоционального функционирования и общего КЖ (рис. 60).

9.2.6. Качество жизни как компонент фармакоэкономических расчетов

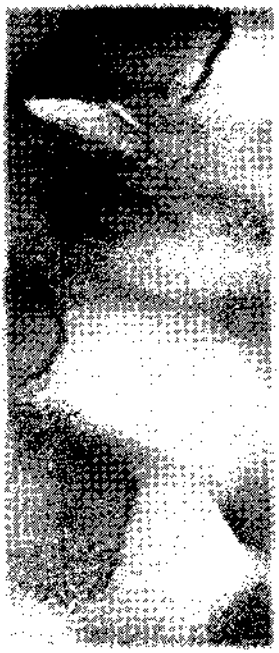
Хорошо известно, что лечение онкологических больных является исключительно дорогостоящим. Особенно высока стоимость противоопухолевых препаратов нового поколения, биологических модификаторов, вакцин и т.д. Планирование программы терапии онкологического больного всегда проводится с учетом стоимости лечения и его доступности для конкретного больного. Вопросы планирования противоопухолевого лечения очень сложны не только с патогенетической, этической или психологической стороны, но и с точки зрения расчета и прогнозирования эффекта «цена-качество». Данные о КЖ широко используются за рубежом в фармакоэкономических расчетах. Одна из задач фармакоэкономики состоит в том, чтобы обеспечить онкологическому больному максимально высокое КЖ при минимальных затратах на приобретение лекарственных средств.

9.2.7. Качество жизни как показатель индивидуального мониторинга состояния больного

В клинической практике, так же как и в клинических исследованиях, необходима точная и адекватная оценка состояния больного, его реакции на лечение. Изучение КЖ онкологического больного до начала лечения и в процессе терапии позволяет получить исключительно ценную многомерную информацию об индивидуальной реакции человека на болезнь и проводимую терапию. Оценка КЖ — надежный и простой способ оценки влияния болезни на состояние пациента, включая его физический, эмоционально-психологический статус, взаимоотношения с родственниками, медицинским персоналом, окружающими. Такой подход обеспечивает качественную медицинскую помощь, максимально отвечающую интересам больного и членов его семьи. Анализ КЖ при планировании программы лечения онкологического больного представляется важным не только с позиций необходимости учета индивидуальных черт больного, но в связи с данными о высокой корреляции уровня КЖ с показателями выживаемости при ряде злокачественных опухолей.

Глава 10

Исследование качества жизни в трансплантологии



Оценка КЖ имеет существенное значение для больных, которым проводится трансплантация костного мозга (ТКМ) или стволовых кроветворных клеток (ТСКК). Несмотря на то, что во многих развитых странах миелотрансплантация является стандартным методом лечения для ряда гематологических и онкологических заболеваний, она может быть отнесена к новым и достаточно сложным медицинским технологиям с серьезными осложнениями и побочными эффектами, нарушениями в физическом, психологическом, эмоциональном функционировании больного. В этой связи данные о КЖ после ТКМ и их анализ могут быть полезны для понимания механизмов и закономерностей патологических синдромов посттрансплантационного периода, разработки эффективных терапевтических подходов к ведению больных. Оценка КЖ после ТКМ является основой реабилитационных программ для таких больных. Данные о КЖ позволяют выявить больных, которым необходима помощь в восстановлении физического, психологического и эмоционального благополучия. Вероятно, данные о КЖ больного до миелотрансплантации могут быть использованы для создания прогностических моделей выживаемости. Только по данным Medline на октябрь 2000 года имеется более 300 публикаций, посвященных исследованию КЖ при ТКМ и ТСКК.

10.1. Методология исследования качества жизни при проведении миелотрансплантации

Основным опросником, применяющимся у больных после миелотрансплантации, является FACT-BMT [123]. Он разработан в Центре исследования результатов лечения США (CORE, Evanston), специально предназначен для оценки КЖ при ТКМ и ТСКК и является единственным общепринятым опросником в этом разделе медицины. FACT-BMT включает следующие шкалы:

- физическое благополучие (7 вопросов),

- социально-семейное благополучие (7 вопросов),
- эмоциональное благополучие (5 вопросов),
- благополучие в повседневной жизни (6 вопросов),
- шкала симптомов ТКМ (9 вопросов),
- общая шкала КЖ.

Опросник переведен на русский язык, проведена его культурная адаптация и валидация.

В зависимости от целей, задач исследования и категории больных, которым проводится миелотрансплантация, FACT-BMT следует сочетать с другими опросниками, специфичными для того или иного заболевания: EORTC QLQ C–30 (онкологические заболевания), FAMS (рассеянный склероз), AIMS–2 (ревматоидный артрит) и др. В некоторых случаях возможно использование общего опросника, например, SF–36.

Специальный опросник КЖ для больных рассеянным склерозом FAMS (Version 4) включает 56 вопросов и имеет следующие шкалы:

- подвижность (7 вопросов),
- симптомы (7 вопросов),
- эмоциональное благополучие (7 вопросов),
- общее благополучие (7 вопросов),
- мышление и утомляемость (9 вопросов),
- семейно-социальное благополучие (7 вопросов),
- дополнительные показатели (14 вопросов),
- шкала общего КЖ [54].

Кроме опросника, который заполняют пациенты, и клинической карты, разработанной и заполняемой исследователем, очень важным является адекватный выбор точек исследования — временных интервалов, в которые больной заполняет опросник. В зависимости от целей и задач исследования может быть полезной информация о КЖ на различных этапах миелотрансплантации (до операции, во время кондиционирования, в периоде ранних и поздних осложнений и др.).

10.2. Возможности метода исследования качества жизни при трансплантации костного мозга и стволовых кроветворных клеток

Основные сферы применения оценки КЖ при миелотрансплантации:

- выявление закономерностей динамики физического, психологического и социального функционирования больного в различные периоды ТКМ и ТСКК;
- обеспечение индивидуального мониторинга состояния пациента с целью комплексной оценки ранних и отдаленных результатов лечения;
- оценка побочных эффектов различных режимов кондиционирования;
- экспертиза новых лекарственных препаратов, использующихся при миелотрансплантации;
- разработка реабилитационных программ;
- создание прогностических моделей течения посттрансплантационного периода;
- разработка оптимальных режимов медикаментозной терапии с учетом соотношения «стоимость-эффективность» и других фармакоэкономических критериев.

Зарубежный опыт изучения КЖ у онкологических и гематологических больных, которым проводили ТКМ, демонстрирует большие возможности этого метода в трансплантологии. Так, исследование КЖ у больных раком молочной железы, раком яичка, лейкозами и лимфомами (табл. 33) позволило установить, что минимальные показатели физического функционирования, благополучия в повседневной жизни и специальной шкалы ТКМ наблюдали при выписке [123]. Через 100 дней после ТКМ все измененные параметры возвращались к исходным значениям, соответствующим точке обследования до пересадки костного мозга, отражая медленную положительную динамику в состоянии больного. При этом эмоциональное функционирование

улучшалось к моменту выписки по сравнению с предтрансплантационным периодом и оставалось на таком же уровне через 100 дней после ТКМ.

Таблица 33

Результаты оценки качества жизни у онкологических больных, после трансплантации костного мозга [McQuellon R.P. et al., 1997]

Название* шкалы	До трансплантации костного мозга	При выписке	Через 100 дней после трансплантации костного мозга
ФФ	21,8	19,3	20,8
СФ	23,8	24,3	23,5
ЭФ	14,7	16,2	16,4
ФПЖ	17,7	14,2	17,4
Ш-ОКЖ	85,2	81,4	85,2
Ш-ТКМ	113,6	107,0	112,2

*ФФ — физическое функционирование, СФ — социальное функционирование, ЭФ — эмоциональное функционирование, ФПЖ — функционирование в повседневной жизни, Ш-ОКЖ — шкала общего качества жизни, Ш-ТКМ — шкала трансплантации костного мозга.

Длительный мониторинг позволил выявить ряд закономерностей изменения КЖ у онкологических и гематологических больных после ТКМ [122, 124, 182]. Обследовали больных раком молочной железы, острым лимфобластным лейкозом, острым миелобластным лейкозом, хроническим миелолейкозом, лимфогранулематозом, множественной миеломой, неходжкинскими лимфомами и миелодиспластическим синдромом [124]. Показатели психологического функционирования и стресса снижались у больных после ТКМ. Эта зависимость была линейной, однако примерно 20% больных испытывали серьезный психологический дискомфорт даже через год после трансплантации. Картина общего КЖ имела параболический характер: наблюдали ухудшение общего КЖ при выписке с последующим улучшением через 100 дней после ТКМ. Значение общего КЖ через 100 дней после пересадки было таким же, как и до нее (рис. 61). Через год значение этого показателя было выше, чем через 100 дней после ТКМ; при этом у некоторых больных сохранялся такой симптом как слабость.

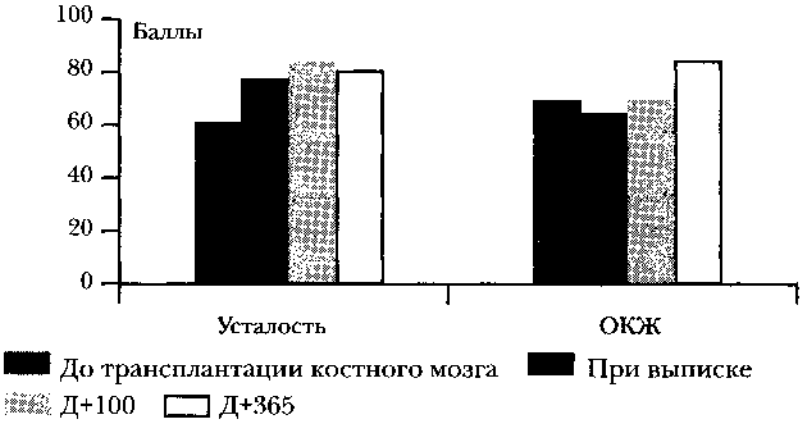


Рис. 61. *Показатели качества жизни у больных острыми лейкозами и лимфомами до и после трансплантации костного мозга [McQuellon R.P. et al., 1998]*

ТКМ позволяет полностью излечить многих больных и вернуть их к нормальной жизни. В этой связи важна информация о КЖ больного, как в периоде предоперационной подготовки, так и во время трансплантации, на этапе реабилитации и в отдаленные сроки после достижения ремиссии или выздоровления.

10.3. Исследование качества жизни у больных рассеянным склерозом после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток

Убедительным примером возможностей метода исследования КЖ в трансплантологии являются данные индивидуального мониторинга КЖ у больных рассеянным склерозом, полученные в клинике гематологии и клинической иммунологии Военно-медицинской академии.

В настоящее время под эгидой Европейской группы трансплантации костного мозга (European Bone Marrow Transplantation — EBMT) 22 страны участвуют в международной программе по трансплантации стволовых кроветворных

клеток при РС. На начало 2001 г. в рамках протоколов EBMT было проведено 95 ТСКК больнымРС: у 45 пациентов зарегистрировано улучшение неврологического статуса, у 26 — его стабилизация [36, 50, 130, 135, 197].

Центр трансплантации костного мозга Военно-медицинской академии участвует в протоколе EBMT и является координатором программы ТСКК при аутоиммунных заболеваниях в России с 1999г. В 1999 и 2000 гг. 4 больным с различными формами РС была проведена аутологичная ТСКК. У всех больных отсутствовал эффект от предшествующей стандартной терапии. Решение о проведении ТСКК принималось консилиумом с участием невропатологов и гематологов-трансплантологов с согласия больных и их родственников. Операции были проведены по протоколу EBMT [11, 78, 109]. Клиническая характеристика больных представлена ниже.

■ ***Больная Ф.***, 1964 года рождения. Больна с января 1992 г., когда появилось преходящее онемение в правой руке и правой ноге, снижение цветового зрения на правый глаз. В течение последующих трех лет периодически возникало онемение одной из конечностей. В июле 1995 г. обострение заболевания сопровождалось потерей способности к самостоятельной ходьбе и задержкой мочеиспускания. Лечение преднизолоном привело к нормализации состояния. В ноябре 1996 г. возник рецидив с полной потерей способности к самостоятельному передвижению. Лечение преднизолоном привело к улучшению, однако полного восстановления движений достигнуто не было. При снижении дозы глюкокортикостероидов и попытке их отмены в марте следующего года развился рецидив. После стационарного лечения перешла на постоянный прием 0,5 мг дексаметазона. При магниторезонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены множественные разнокалиберные перивентрикулярные очаги демиелинизации. Была обследована в клинике нервных болезней Военно-медицинской академии с 26.04 по 06.05. 1999 г.

Диагноз: рассеянный склероз, церебро-спинальная форма, вторично- прогредиентное течение, стадия декомпенсации. Неврологический статус по шкале EDSS — 5 баллов.

В связи с быстрым прогрессированием неврологической симптоматики и неблагоприятным прогнозом консилиумом

с участием двух неврологов и двух гематологов было принято решение о проведении ТСКК. После мобилизации СКК на аппарате «Haemonetics MCS» было заготовлено и криоконсервировано $55,5x10^9$ миелокариоцитов. Реинфузия СКК произведена 31.05.1999 г.

Течение и осложнения посттрансплантационного периода:

1) агранулоцитоз с Д+2 по Д+11 с минимальным количеством лейкоцитов $0,1x10^9$/л на Д+5;
2) тромбоцитопения менее $50x10^9$/л с Д+4 по Д+24 (минимальный уровень тромбоцитов $30x10^9$/л на Д+17) с петехиальной сыпью на коже (Д+7);
3) анемия с концентрацией гемоглобина менее 80,0х10г/л с Д+1 по Д+35 (минимально — 68 г/л на Д+1);
4) лихорадка более 38^0С с Д+5 по Д+11;
5) энтеропатия с Д+7 по Д+11;
6) кандидозный стоматит и эзофагит с Д+10 по Д+37;
7) атония мочевого пузыря с Д+5 по Д+21;
8) цистит с Д+10 по Д+37;
9) пролежень в области крестца с Д+9 по Д+14;
10) обострение хронического наружного геморроя с Д+15 по Д+24.

Проводимое лечение:

1) антибактериальная терапия (фортум 6 г/сутки с Д+5 по Д+13, гентамицин 210 мг/сутки с Д+5 по Д+13, ванкомицин 1 г/сутки с Д+10 по Д+15);
2) дифлюкан;
3) тромбоконцентрат — 10 доз;
4) эритроцитарный концентрат — 5 доз;
5) свежезамороженная плазма — 2 литра;
6) инфузионная терапия.

Выписана в удовлетворительном состоянии на Д+42.

■ ***Больная Ш.***, 1979 года рождения. Заболела в ноябре 1998 года, когда впервые появились мышечная слабость, шаткость походки. На фоне лечения (глюкокортикостероиды, плазмаферез) отмечено улучшение состояния. В июне 1999 г. — рецидив (нарастание мышечной слабости, появление тремора в

правой руке и ноге). Лечение преднизолоном и плазмаферезом оказало положительный эффект, однако с сентября 1999 г. развилась стойкая неврологическая симптоматика: нарушение самостоятельной ходьбы, шаткость походки, нарушения движений в правой верхней конечности.

При обследовании в клинике нервных болезней подтвержден ***диагноз:*** рассеянный склероз, церебро-спинальная форма, прогредиентно-ремиттирующее течение. Неврологический статус по шкале EDSS — 4 балла. Учитывая быстрое нарастание неврологической симптоматики и неблагоприятный прогноз, консилиумом в составе двух гематологов и двух неврологов принято решение о выполнении ТСКК.

После мобилизации СКК на аппарате «Haemonetics MCS» получено и криоконсервировано $32,4 \times 10^9$ миелокариоцитов. Реинфузия СКК 22.03.2000 г.

Течение и осложнения посттрансплантационного периода:

1) агранулоцитоз с Д+4 по Д+12 с минимальным количеством лейкоцитов $0,15 \times 10^9$/л на Д+4;
2) тромбоцитопения менее 50×10^9/л с Д+4 по Д+28 с минимальным уровнем 23×10^9/л на Д+5 и петехиями на коже с Д+5 по Д+8;
3) анемия с уровнем гемоглобина менее 80 г/л с Д–1 по Д+33 (минимально — 63 г/л на Д–1);
4) лихорадка более 38,0°С с Д+16 по Д+23;
5) энтеропатия с Д+5 по Д+13;
6) кандидозный эрозивно-язвенный эзофагит с Д+5 по Д+30.

Симптоматическая терапия:

1) антибактериальная терапия (фортум 6 г/сутки с Д+4 по Д+14 и Д+20 по Д+32, ципрофлоксацин по 400 мг/сутки с Д+16 по Д+20);
2) дифлюкан с Д–6 по Д+44;
3) тромбоконцентрат — 8 доз;
4) эритроцитарный концентрат — 2 дозы;
5) свежезамороженная плазма — 0,5 литра;
6) инфузионная терапия;
7) парентеральное питание (аминостерил, липофундин).

Выписана в удовлетворительном состоянии на Д+44.

■ ***Больная П.***, 1951 года рождения. Заболевание манифестировало в 1986 году повышенной утомляемостью, периодическим снижением вкусовых ощущений и приступами онемения в правой ноге и лице. Диагноз РС поставлен в 1989 г. на основании пирамидной симптоматики и выявленных при МРТ очагов демиелинизации. Состояние оставалось стабильным до мая 1997 г., когда после начала лечения бетаферoном появились слабость в правой руке и ноге и недержание мочи. Заболевание неуклонно прогрессировало, с осени 1999 г. больная передвигалась в кресле-каталке. С 24.02. по 09.03.2000 г. обследована в клинике нервных болезней ВНА.

Диагноз: рассеянный склероз, первично-прогредиентное течение, стадия декомпенсации. Неврологический статус по шкале EDSS — 7,5 баллов.

После мобилизации СКК на аппарате «Haemonetics MCS» заготовлено и криоконсервировано $45,5x10^9$ миелокариоцитов. Реинфузия СКК 18.05.2000 г.

Течение и осложнения посттрансплантационного периода:

1) агранулоцитоз с Д+3 по Д+12 с минимальным количеством лейкоцитов $0,15x10^9$/л на Д+7;
2) тромбоцитопения менее $50x10^9$/л с Д+5 по Д+22 с минимальным уровнем $6x10^9$/л на Д+6 и петехиями на коже с Д+5 по Д+11;
3) анемия с уровнем гемоглобина менее 80 г/л с Д+8 по Д+15 (минимально — 70 г/л на Д+15);
4) лихорадка более 38,0°С с Д+7 по Д+20;
5) энтеропатия с Д+5 по Д+15;
6) кандидозный эзофагит и гастрит с Д+33 по Д+52.

Симптоматическая терапия:

1) антибактериальная терапия (цефобид 6,0 г/сутки с Д+7 по Д+13, ванкомицин 2,0 г/сутки с Д+11 по Д+21, ампициллин 4,0 г/сутки с Д+27 по Д+38, гентамицин 160 мг/сутки с Д+28 по Д+38);
2) дифлюкан с Д–6 по Д+32;
3) зовиракс с Д+20 по Д+29;
4) тромбоконцентрат — 13 доз;

5) эритроцитарный концентрат — 2 дозы;
6) свежезамороженная плазма — 2,5 литра;
7) инфузионная терапия;
8) парентеральное питание (аминостерил, липофундин).

Больная была выписана в удовлетворительном состоянии на Д+57.

■ ***Больной З.***, 1961 года рождения. В 1980 году впервые отметил снижение остроты зрения на правый глаз, боль при взгляде вправо; лечился стационарно в офтальмологическом отделении ГВКГ им. Н.Н.Бурденко с диагнозом ретробульбарный неврит. На фоне проводимой сосудистой и витаминотерапии было отмечено восстановление зрения. До 1991 года жалоб активно не предъявлял. С января 1991 года стал отмечать эпизоды (по 3–4 дня) появления общей слабости, утомляемости, ощущения слабости и скованности в правой ноге, при ходьбе подволакивал ногу; проходил стационарное обследование с диагнозом демиелинизирующее заболевание. На фоне лечения препаратами никотиновой кислоты, витаминотерапии, массажа, физиотерапии отмечал уменьшение слабости, увеличение объема движений правой ногой. С 1993 года вновь отметил нарастание вышеуказанных симптомов, а также появление слабости и скованности в левой ноге, шаткости походки; симптомы стали носить постоянный характер. При повторной госпитализации диагноз прежний — демиелинизирующее заболевание, к терапии добавлены миорелаксанты (сирдалуд). После выписки из стационара отмечал незначительное улучшение состояния, однако все вышеуказанные симптомы сохранялись. С 1993 по 1997 год проводилось лечение в амбулаторных условиях: ЛФК, дезагреганты, витамины, миорелаксанты. В 1997 году находился на стационарном лечении в НИИ неврологии РАМН с диагнозом: рассеянный склероз интермиттирующая форма с выраженным нижним парапарезом, незначительно выраженным парезом правой руки и выраженными атаксическими проявлениями; проводилась терапия преднизолоном в дозе 90 мг/сут с постепенной отменой. Стойкого эффекта достигнуто не было: сохранялась слабость в нижних конечностях, скованность при ходьбе,

шаткость походки. Ухудшение состояния с ноября 1999 года: нарастание слабости и скованности при движении в нижних конечностях (больше справа), без остановки мог пройти не более 200 метров, слабость, неловкость движения рук. С 4.02.2000 по 16.03.2000 находился на стационарном лечении в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко с диагнозом: рассеянный склероз, интермиттирующая форма с выраженным нижним парапарезом, незначительно выраженным парезом правой руки и выраженными атаксическими проявлениями. Проводилась терапия: ноотропы, метипред, гипербарическая оксигенация, ЛФК, ФТЛ. Отмечено незначительное уменьшение скованности нижних конечностей, атаксических нарушений. С 03.05.2000 по 20.06.2000 находился на лечении в ГВКГ им. Н. Н.Бурденко с диагнозом: острый вирусный гепатит В, желтушная форма, средней степени тяжести. После выписки отметил резкое ухудшение состояния в виде резкой слабости в ногах (не мог пройти более 50 метров без остановки), повышения мышечного тонуса, неустойчивости при ходьбе, слабости в руках. Направлен в ВМА для обследования и определения показаний для проведения аутологичной трансплантации СКК.

Диагноз: Рассеянный склероз цереброспинальная форма с пирамидно-мозжечковым синдромом, вторично-прогредиентное течение, стадия декомпенсации. Аутологичная трансплантация периферических стволовых клеток крови от 20.02.2001г.

После мобилизации СКК на аппарате «Haemonetics MCS» получено и криоконсервировано 49,5x10^9 ядросодержащих клеток. Иммуноаблативная терапия по протоколу «BEAM + антитимоцитарный гамма-глобулин» с последующей аутологичной трансплантацией СКК.

Течение заболевания и осложнения:

1) агранулоцитоз с Д+4 по Д+14 с минимальным количеством лейкоцитов 0,3x10^9/л на Д+5;
2) тромбоцитопения ниже 50x10^9/л с Д+2 по Д+28 с минимальным количеством тромбоцитов 7x10^9/л на Д+7;
3) геморрагический синдром на Д+3;

4) анемия с гемоглобином менее 80 г/л на Д+8, минимальный уровень гемоглобина 66 г/л на Д+8;
5) эрозивно-язвенный эзофагит, гастрит, дуоденит с Д+6 по Д+23;
6) инфицирование канала постановки кавакатетера на Д+10.

Больной был выписан в удовлетворительном состоянии на D+38.

Оценку КЖ проводили эксперты МЦИКЖ. Использовали два опросника — FACT-BMT и FAMS. В соответствии с дизайном показатели КЖ определяли в следующих точках:

- до ТСКК;
- при выписке;
- через 3, 6, 8, 12 месяцев после ТСКК;
- в дальнейшем каждые 6 месяцев.

Прежде чем приступить к обсуждению результатов индивидуального мониторинга КЖ, следует обратить внимание на динамику неврологического статуса больных после проведения ТСКК. У больной П. было отмечено снижение EDSS с 7,5 до 6,0 баллов; у больной Ш. — с 4,5 до 3,0; у больной Ф. EDSS стабилизировался на уровне 5,0 баллов в течение 1,5 лет после ТСКК, а затем индекс снизился до 4,5 баллов EDSS; у больного З. он остался на уровне 6,0 баллов.

Динамика показателей КЖ у больной Ш. представлена на рисунках 62 и 63. Как видно из данных рисунков, у больной Ш. показатели КЖ по всем шкалам опросника FACT-BMT до ТСКК были высокими. Физическое благополучие — 20 баллов (максимально возможное количество баллов 28), социально-семейное благополучие — 21 балл (максимально возможное количество баллов 28), эмоциональное благополучие — 20 баллов (максимально возможное количество баллов 20), благополучие в повседневной жизни — 17,5 баллов (максимально возможное количество баллов 24), шкала симптомов ТКМ — 21,25 баллов (максимально возможное количество баллов 36), общая шкала КЖ — 99,75 баллов (максимально возможное количество баллов 136). После операции, при выписке, через 3 и 6 месяцев, показатели КЖ оставались высокими, и их значения по большинству шкал (социально-семейное, эмоциональное благополучие, благополучие

в повседневной жизни, шкала симптомов ТКМ) изменялись незначительно. Здесь уместно обратить внимание на то, что через 6 месяцев после ТСКК наблюдалось улучшение физического благополучия (24 балла). При выписке имело место максимально высокое значение общего КЖ (109 баллов). В дальнейшем, через 3 и 6 месяцев после ТСКК, его значение сходно с таковым до операции. Через 9 месяцев имело место выраженное улучшение параметров КЖ, и эта тенденция сохранялась для шкал физического и эмоционального благополучия, шкалы ТКМ и шкалы общего КЖ через 1,5 года после ТСКК.

Иная картина наблюдается при использовании опросника FAMS, специального опросника для РС. Показатели КЖ по большинству шкал FAMS значительно улучшались через 3 месяца после операции. Так, показатель шкалы подвижности увеличился с 10 (до операции) до 19 баллов, симптомов ТКМ — с 10 до 17, общего благополучия — с 10 до 21, мышления и утомляемости — с 17 до 29, общего КЖ — с 87 до 130 баллов. Через 6 и 9 месяцев после ТСКК показатели КЖ были также высокими. Причем по шкалам подвижности, симптомов ТКМ, эмоционального благополучия, мышления и утомляемости и шкале общего КЖ наблюдался дальнейший рост показателей. Эти параметры сохранялись высокими и через 1,5 года после ТСКК.

Примечательно, что EDSS, основной стандартный показатель функциональной активности при РС, отражал стабилизацию с незначительной положительной динамикой в состоянии больной (EDSS снизился от 4,5 до 4,0 баллов), в то время как показатели КЖ продемонстрировали богатый спектр весьма важных изменений в физическом, психологическом и социальном функционировании пациентки после миелотрансплантации.

На рисунках 64 и 65 представлены данные мониторинга КЖ у больной П. Как видно из рисунков, показатели КЖ по большинству шкал обоих опросников, улучшались через 3 месяца после ТСКК. Причем эта динамика наиболее отчетливо прослеживается при применении опросника FAMS.

Опросник FACT-BMT (рис. 64) позволил выявить положительную динамику значений следующих шкал: шкалы физического благополучия (улучшение с 16,0 при выписке до 21 через 3 месяца после ТСКК), шкалы эмоционального благополучия (с 17 до 22) и благополучия в повседневной жизни (с 7 до 9,6).

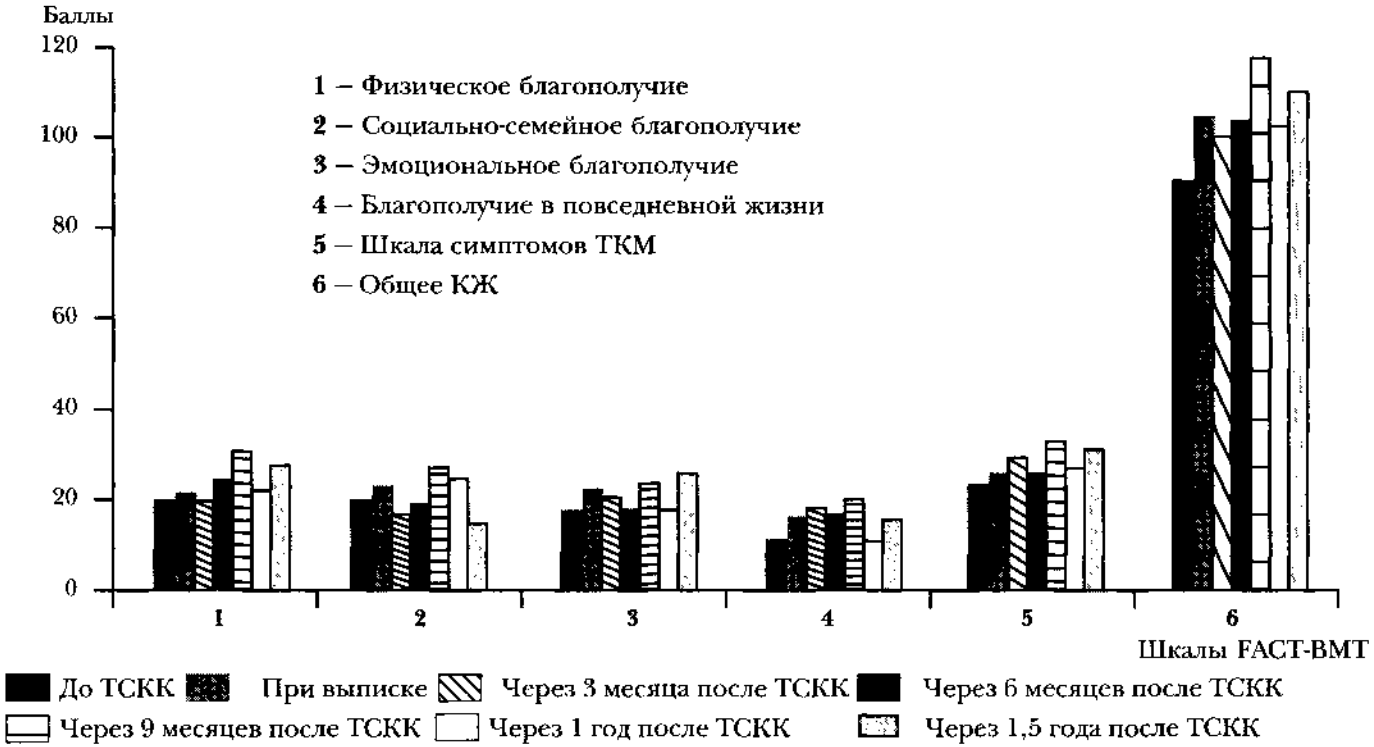


Рис. 62. *Динамика показателей качества жизни больной рассеянным склерозом Ш. после ТСКК (опросник FACT-BMT) [данные МЦИКЖ, 2002]*

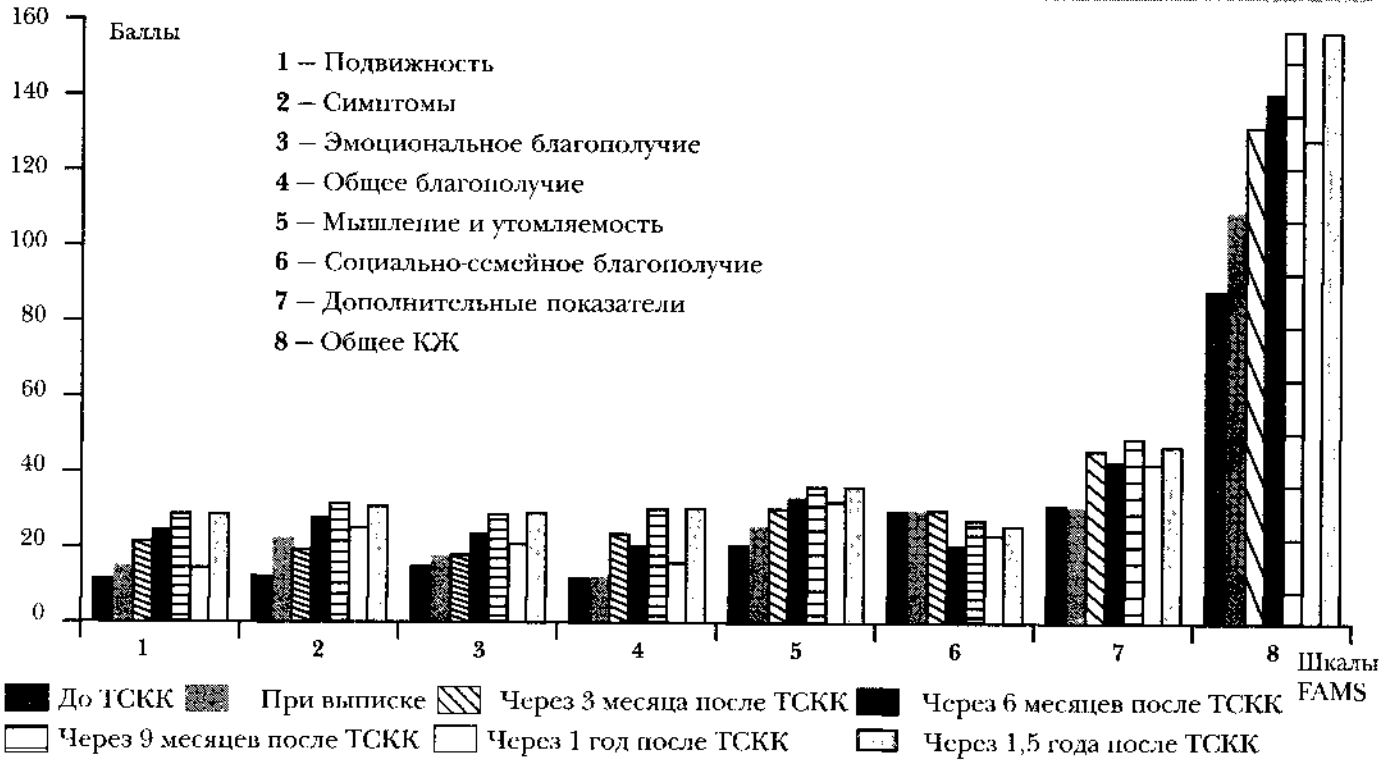


Рис. 63. *Динамика показателей качества жизни больной рассеянным склерозом Ш. после ТСКК (опросник FAMS) [данные МЦИКЖ, 2002]*

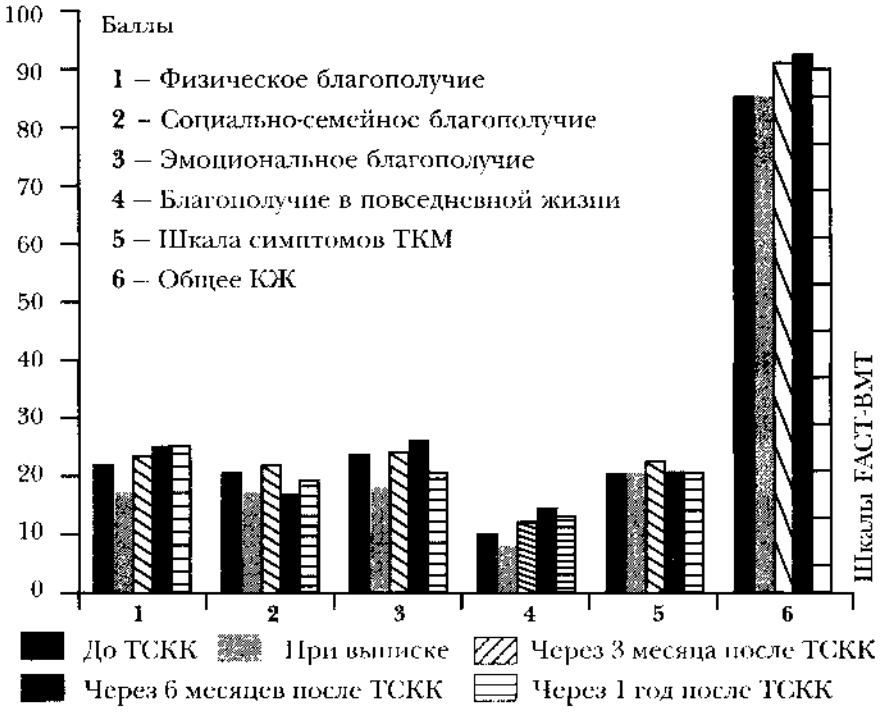


Рис. 64. *Динамика показателей качества жизни больной рассеянным склерозом И. после ТСКК (опросник FACT-BMT) [данные МЦИКЖ, 2002]*

Значительно более выраженное улучшение показателей КЖ было зарегистрировано с помощью опросника FAMS (рис. 65). Через три месяца после ТСКК улучшались показатели всех шкал: подвижности (с 1 до 10), симптомов (с 13 до 21), эмоционального благополучия (с 6 до 25), общего благополучия (с 1 до 21), мышления и утомляемости (с 9 до 31), социально-семейного благополучия (с 19 до 20), дополнительных показателей (с 27 до 43) и общего КЖ (с 49 до 128). Через 6 месяцев они оставались высокими, и для некоторых показателей имело место дальнейшее увеличение их значений. Следует особо отметить, что показатель общего КЖ через 6 месяцев после операции увеличился почти в 2,5 раза в сравнении с его значением в предоперационный период. При этом EDSS снизился на 1 балл.

Информация о динамике КЖ у больной Ф. представлена на рисунке 66. На этом рисунке представлены уникальные данные, отражающие динамику показателей КЖ по опроснику FACT-BMT

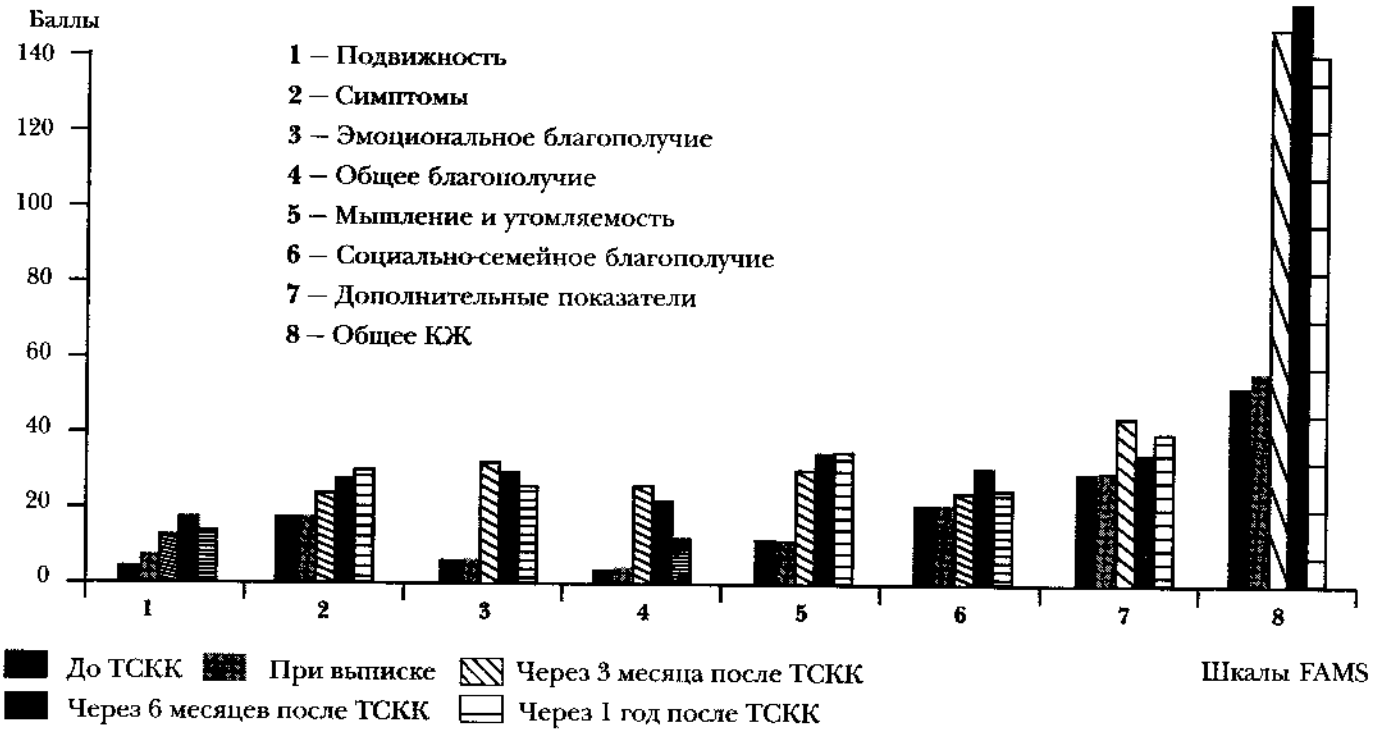


Рис. 65. *Динамика показателей качества жизни больной рассеянным склерозом Ш. после ТСКК (опросник FAMS) [данные МЦИКЖ, 2002]*

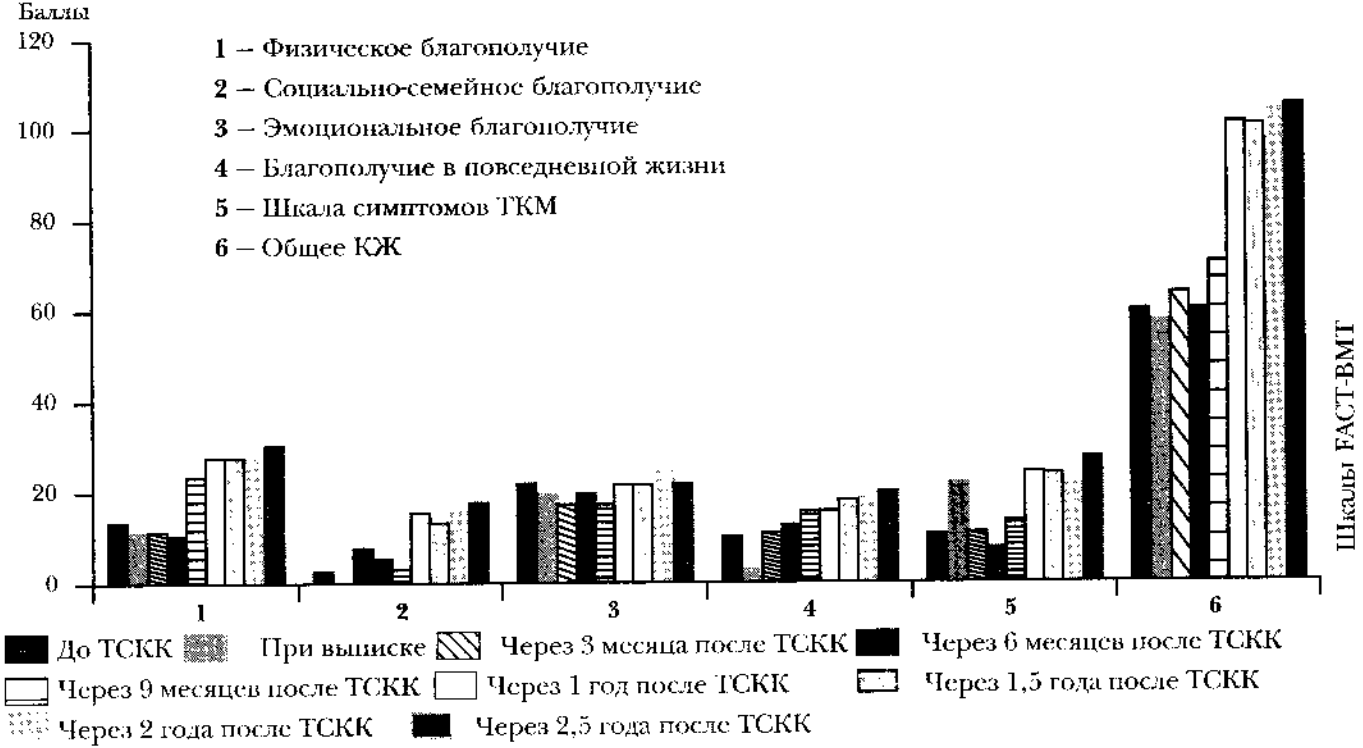


Рис. 66. *Динамика показателей качества жизни больной рассеянным склерозом Ф. после ТСКК (опросник FACT-BMT) [данные МЦИКЖ, 2002]*

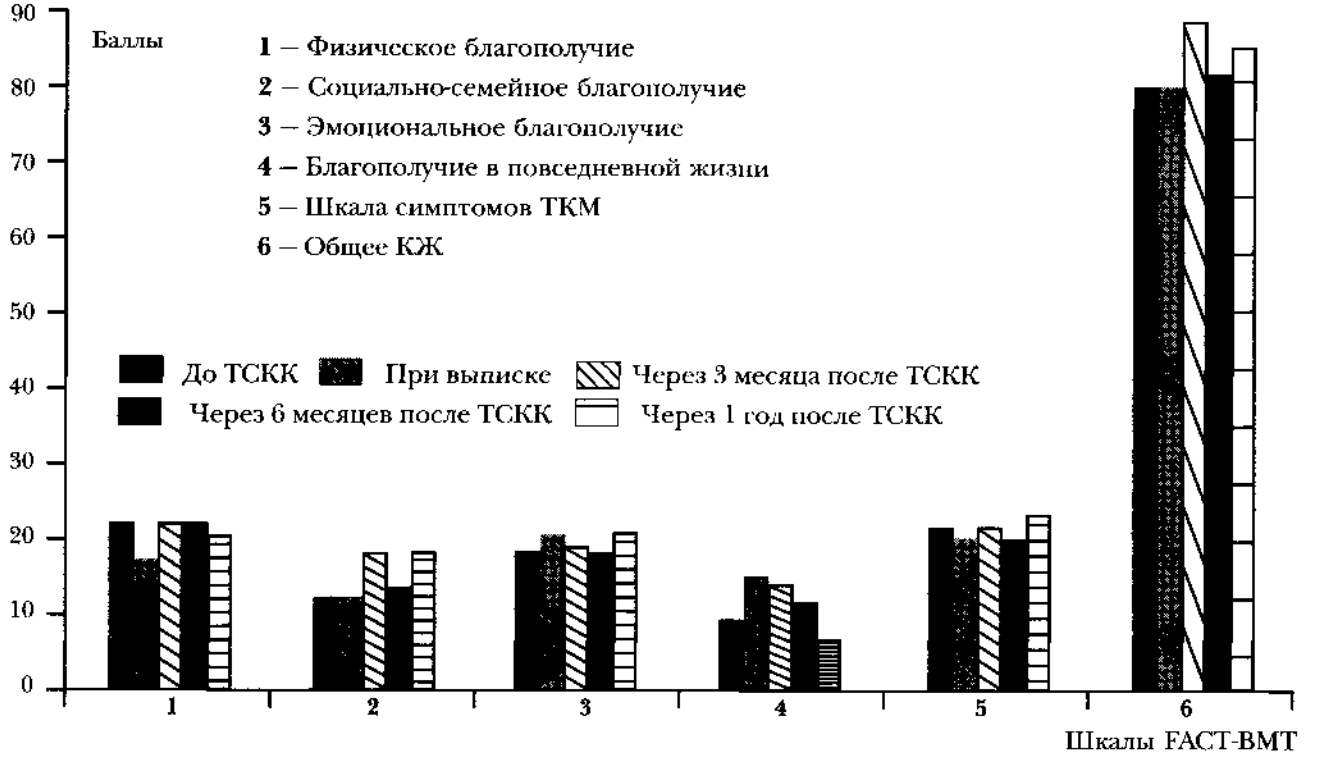


Рис. 67. *Динамика показателей качества жизни больного рассеянным склерозом З. после ТСКК (опросник FACT-BMT) [данные МЦИКЖ, 2002].*

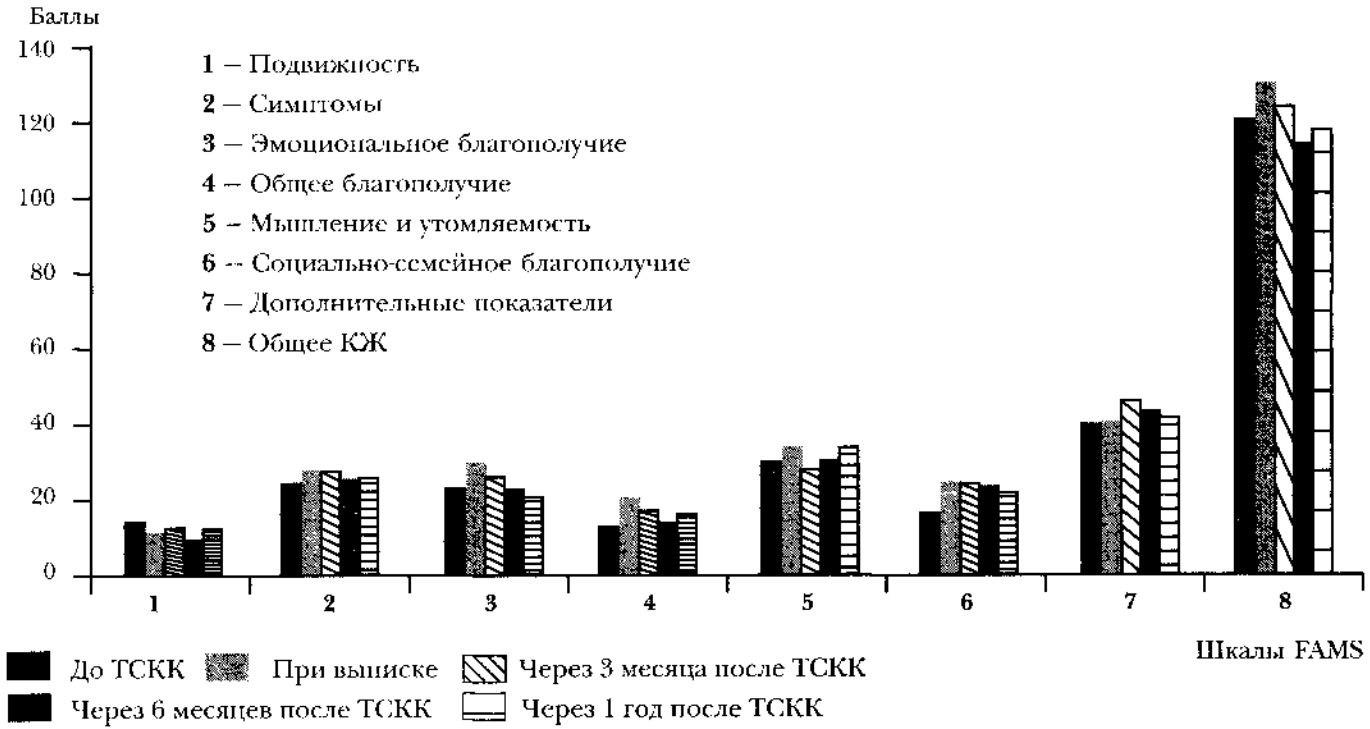


Рис. 68. *Динамика показателей качества жизни больного рассеянным склерозом 3. после ТСКК (опросник FAMS) [данные МЦИКЖ, 2002].*

больной Ф. в течение 2.5 лет после ТСКК. До операции показатели КЖ были достаточно низкими: физическое благополучие — 14 баллов, социально–семейное благополучие — 3 балла, эмоциональное благополучие — 21 балл, благополучие в повседневной жизни — 10 баллов, шкала симптомов ТКМ — 11 баллов, общая шкала КЖ — 59 баллов. При выписке имело место снижение показателей социально–семейного функционирования (0 баллов) и функционирования в повседневной жизни (3 балла), а также общего КЖ (55 баллов). Через 3 месяца эти показатели достигли предоперационного уровня, и в дальнейшем происходило их постепенное улучшение. Наиболее выраженное улучшение показателей КЖ в сравнении с предоперационным уровнем было зарегистрировано через 1 год после ТСКК: физическое благополучие — 26 баллов, социально–семейное благополучие — 16 баллов, эмоциональное благополучие — 21 балл, благополучие в повседневной жизни — 12 баллов, шкала симптомов ТКМ — 26 баллов, общая шкала КЖ — 101 балл. В дальнейшем при обследовании больной через 1,5 , 2 и 2,5 года после ТСКК показатели большинства шкал оставались стабильно высокими.

Как видно из данных рисунков 67 и 68, показатели КЖ больного З. были стабильны в течение года после ТСКК с тенденцией улучшения по шкалам социально-семейного и эмоционального благополучия и общего КЖ опросника FACT-BMT и шкал мышления-утомляемости и социально-семейного благополучия опросника FAMS.

Данные индивидуального мониторинга КЖ больных РС, получивших лечение по программе высокодозной иммуносупрессивной терапии с ТСКК, позволяют сделать следующие выводы.

1. ТСКК улучшает КЖ больных РС.
2. Метод исследования КЖ является более чувствительным и надежным инструментом оценки эффективности операции, чем стандартный индекс EDSS.
3. При оценке эффективности миелотрансплантации у больных РС, наряду с определением EDSS, целесообразно проводить исследование показателей КЖ.
4. Опросник FAMS является наиболее чувствительным и информативным инструментом оценки КЖ у больных РС после ТСКК.

Глава 11

Исследование качества жизни в педиатрии

Вступая в новое тысячелетие, мы вынуждены признать, что в России здоровье и благополучие детей имеют тенденцию к прогрессивному ухудшению, особенно за минувшее десятилетие. По результатам V Конгресса педиатров России, из 30,2 млн. детей до 14 лет и 6,7 млн. подростков от 15 до 18 лет на начало 1999 года в России число здоровых детей уменьшилось до критической черты и составило по разным регионам от 2 до 10%.

Негативному влиянию подвергается не только физическое, но и психологическое, эмоциональное и социальное благополучие детей. Связь этих важнейших составляющих здоровья очевидна как при анализе причин детской заболеваемости, так и при решении диагностических и терапевтических проблем в каждом конкретном случае педиатрической патологии.

Существенную роль в разработке концепции исследования КЖ в педиатрии играет определение понятия «здоровье», предложенное Всемирной организацией здравоохранения: «здоровье — это полное физическое, социальное и психологическое благополучие человека, а не просто отсутствие заболевания или физических дефектов».

Концепция исследования КЖ в педиатрии логично опирается на основные составляющие дефиниции здоровья ВОЗ, предлагая эффективную модель интегральной оценки состояния ребенка, разностороннее и глубокое понимание влияния болезни на его многоплановое функционирование. Качество жизни ребенка — это интегральная характеристика здоровья ребенка, основанная на его субъективном восприятии.

По определению J. Bruil, «Качество жизни — это восприятие и оценка ребенком различных сфер жизни, имеющих для него значение, и те ощущения, которые связаны для него с проблемами в функционировании» [45].

Метод исследования КЖ в педиатрии получил наиболее интенсивное развитие в течение последних 10 лет. По данным Medline в марте 2002 г. насчитывалось около 19000 публикаций, посвященных этому разделу медицины. Основными областями применения метода в настоящее время являются научные и клинические исследования, популяционные исследования детского здоровья, разработка программ по совершенствованию медицинских технологий в педиатрии. Применение данного метода в клинической практике находится на этапе становления.

Ведущими международными центрами исследования КЖ детей являются следующие:

- Center for Child Health Outcomes, Children's Hospital and Health Center, San-Diego, California, USA;
- Health Act, Boston, USA;
- Mapi Research Institute, Lyon, France;
- Department for Medical Psychology, University of Hamburg, Germany;
- Institute of Health Economics and University of Alberto, Edmonton, Canada;
- Department of Child Health, TNO Prevention and Health, Leiden, Zuid Holland, Netherlands.

11.1. Концепция исследования качества жизни в педиатрии

Концепция исследования КЖ в педиатрии, разработанная экспертами Межнационального центра исследования качества жизни, включает ряд принципиальных положений, наиболее существенными из которых являются следующие:

1. Для улучшения качества медицинской помощи в педиатрии необходимо расширение объема диагностической информации о ребенке за счет включения в перечень первичных диагностических данных показателей его физического, психологического и социального функционирования, интегрированных в понятие «качество жизни».
2. Оценка эффективности программы лечения ребенка должна опираться, наряду с традиционными показателями, на параметры качества его жизни.
3. Общепринятые подходы, включающие физикальные методы обследования, а также лабораторные и инструментальные исследования не позволяют получить полное представление о многоплановых изменениях в физическом, психологическом и социальном функционировании ребенка, вызванных болезнью и лечением.
4. Оценка параметров физического, психологического и социального функционирования ребенка,

вызванных болезнью и лечением, должна проводиться в строгом соответствии со стандартизированной методологией исследования КЖ.

Целесообразно отметить следующие особенности исследования КЖ в педиатрии:

- до пятилетнего возраста КЖ ребенка оценивают родители,
- после достижения ребенком 5 лет в оценке КЖ участвуют как родители, так и дети [81, 113, 157, 164].

В международной практике этим двум подходам соответствуют термины:

- proxy-report — это оценка КЖ детей родителями, родственниками, врачами, медсестрами и другими лицами из окружения ребенка;
- self-report — это оценка собственного КЖ самими детьми после достижения 5-летнего возраста.

Таким образом, при оценке КЖ детей необходим комплексный подход, учитывающий в совокупности мнение детей (self-report) и родителей (proxy-report).

Стоит отметить, что в оценке КЖ детей между родителями и детьми довольно часто выявляются разногласия. Это так называемый «proxy-problem» или «cross-informant variance» феномен, достаточно подробно описанный в литературе [190, 194, 196]. Известно также о существовании разногласий между родителями в оценке КЖ их ребенка. Так, в исследовании КЖ детей с ментальными нарушениями, выполненном в Германии, было показано, что отцы, как правило, оценивают КЖ своих детей по всем шкалам опросника выше, чем матери [212].

Степень разногласий в оценке КЖ детей между детьми и их родителями зависит от социальных, психологических, клинических и других параметров. В литературе есть подтверждения этого положения [49, 114, 194]. Так, при обследовании детей-интровертов степень разногласий в оценке качества их жизни между детьми и родителями была выше. При обследовании детей-экстравертов степень разногласий была ниже.

Существуют возрастные различия основных составляющих КЖ ребенка. Данная особенность носит название «age-specificity» [111, 113, 164, 194] и имеет отношение ко всем составляющим КЖ ребенка: физической, психологической, социальной.

Проявление каждого из компонентов КЖ зависит от возраста ребенка, что влияет на структуру шкал опросников для оценки КЖ у детей. Так, у детей младшего возраста отражением социального функционирования является уровень игровой активности и общения с детьми в детском саду. В школьном возрасте вопросы составляющей социального функционирования основаны на активности ребенка в школе и связаны с его адаптацией в коллективе, коммуникабельностью и школьной успеваемостью.

11.2. Особенности методологии исследования качества жизни у детей

Общие принципы построения протокола при проведении исследования КЖ у детей и у взрослых не имеют принципиальных различий, тем не менее ряд особенностей методологии исследования КЖ в педиатрии учитывать необходимо. Существует свод требований к выбору опросников для исследования КЖ у детей. В соответствии с международными стандартами опросники, используемые в педиатрии, должны обладать следующими характеристиками:

- наличием хороших психометрических свойств (надежности, валидности, чувствительности);
- практичностью (доступностью для чтения и понимания детьми различного возраста, удобным форматом для заполнения, статистической обработки и интерпретации результатов);
- возможностью применения в определенных группах детей в соответствии с задачами исследования (здоровых детей широкого возрастного диапазона, в различных клинических группах);
- наличием шкал общего характера, наряду с модулями для отдельных заболеваний, высокочувствительных для выявления симптомов, обусловленных самим заболеванием или его лечением; наличием параллельных форм опросника для детей и родителей [194].

Некоторые опросники, предназначенные для оценки КЖ у детей, приведены в таблице 34.

Таблица 34

Опросники оценки качества жизни, используемые в педиатрии

Вид	Назначение	Примеры
Общие	Формирование базовой информации о популяционных нормативных показателях КЖ здоровых детей, поиск закономерностей изменения КЖ при развитии заболеваний, возникновении пограничных состояний здоровья, сравнение показателей КЖ при различных заболеваниях, мониторинг КЖ при индивидуальном наблюдении, популяционных и клинических исследованиях.	Child Health Questionnaire — CHQ, KYNDL, TACQOL, PedsQL™4.0 Generic Core Scales, Dartmouth COOP Charts for Children and Adolescents, Child Health and Illness Profile, Functional Status II, Autoquestionnaire Infant Image Questionnaire, «How Are You» — HAY
Специальные	Изучение КЖ у детей, имеющих определенные формы заболеваний. Чувствительны к минимальным клиническим изменениям в состоянии здоровья данных групп детей.	Childhood Asthma Questionnaires, PedsQL™4.0 Disease-Specific, Pediatric Pain Coping Inventory, Short Stature in Children-questionnaire

Одним из наиболее известных опросников оценки КЖ у детей является PedsQL™4.0 Generic Core Scales — общий опросник оценки КЖ в педиатрии (J.Varni et al., USA). Этот инструмент достаточно широко применяют в научных и клинических исследованиях за рубежом, что обусловлено его преимуществами в сравнении с другими опросниками, разработанными для оценки КЖ у детей, а именно:

- наличием хороших психометрических качеств;
- простотой и удобством в заполнении, статистической обработке и интерпретации результатов;
- наличием параллельных форм для детей и родителей;
- широким возрастным диапазоном (от 2 до 18 лет);

- возможностью использования в сочетании со специальными модулями PedsQL при различных заболеваниях.

Опросник является общим и состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы:

- физическое функционирование (8 вопросов);
- эмоциональное функционирование (5 вопросов);
- социальное функционирование (5 вопросов);
- жизнь в школе (5 вопросов).

Существует шесть парных форм и одна непарная форма опросника:

- три варианта — для детей (соответственно для возраста 5–7, 8–12 и 13–18 лет);
- три варианта — для родителей (соответственно для возраста 5–7, 8–12 и 13–18 лет);
- один вариант — для заполнения родителями детей в возрасте от 2 до 4 лет.

Варианты опросника, заполняемые родителями, имеют такое же смысловое содержание, как и модули для детей, но несколько отличаются по форме задаваемых вопросов. Общее количество баллов после процедуры перекодирования рассчитывается в итоге по 100-бальной шкале; чем выше итоговая величина, тем лучше КЖ ребенка.

Опросник разрабатывался авторами в течение 15 лет. Прототипами PedsQL 4.0 были следующие [194, 195, 196]:

- Pediatric Cancer Quality of Life Inventory — 32 вопроса, разработан в 1998 г.;
- PedsQL 1.0 — разработан в 1999 г., предназначен для исследования КЖ у детей с разными хроническими состояниями, содержит общие шкалы наряду со специальными;
- PedsQL 2.0 — на его основе в 1999 г. были разработаны модули PedsQL для бронхиальной астмы и ювенильного ревматоидного артрита;
- PedsQL 3.0 — разработан в 1999 г., состоит из 30 вопросов, имеет дополнительные шкалы, отсутствующие в PedsQL 4.0: «общее благополучие» — включает 6 вопросов и «восприятие общего здоровья в целом» — включает один вопрос.

Эффективное применение международных опросников в России для исследования КЖ у детей возможно при выполнении следующих условий:

- перевод на русский язык в соответствии с общепринятыми требованиями;
- культурная и языковая адаптация русского варианта опросника в соответствии с требованиями авторов опросника. Предполагается формирование так называемых фокусных групп: групп детей и родителей соответственно по 4–5 человек для проведения индивидуального интервьюирования с целью выявления и коррекции неточностей перевода, а также учета этнолингвистических особенностей. При этом учитывают и анализируют все комментарии детей и родителей в отношении содержания, формата опросника, речевых оборотов, степени сложности слов и задаваемых вопросов, корректности предложенных вариантов ответов;
- валидация русской версии опросника. Для оценки конструктивной валидности и чувствительности опросника предполагается определение некоторых клинических и социальных показателей для детей с последующим анализом взаимозависимости между ними и показателями шкал КЖ опросника (это относится к разработке специальных клинических карт — приложений к опроснику КЖ).

Перед началом проведения исследования КЖ детей целесообразно обратить внимание на ряд этических, юридических и психологических моментов. Координатор протокола или ответственный исполнитель должны:

- получить согласие родителей и детей на участие в исследовании, заверенное личной подписью, как родителей, так и детей старше 7 лет в информированном согласии, разработанном отдельно для родителей и для детей;
- объяснить родителям и детям в доступной форме, для чего изучают КЖ детей, каким образом будет проходить исследование, как будет использована полученная в ходе исследования информация;
- обеспечить соблюдение общепринятых деонтологических правил при работе с детьми и родителями;

- обеспечить конфиденциальность информации, предоставляемой детьми и родителями;
- предоставить помощь детям и родителям в разъяснении непонятных вопросов;
- обеспечить право ребенка и (или) его родителей не отвечать на те или иные вопросы.

Более подробно с этими требованиями можно ознакомиться в специальной литературе [113, 114, 194, 195].

11.3. Возможности метода оценки качества жизни у детей

Спектр возможных сфер применения методологии исследования КЖ в педиатрии достаточно обширен. Обратимся к некоторым из них.

1. Определение популяционных норм КЖ детей в России:
   - исследование особенностей показателей КЖ детей, относящихся к различным национальным и географическим популяциям [85],
   - изучение влияния демографических, социальных и других факторов на показатели КЖ детей [49, 114].
2. Изучение влияния заболевания на показатели КЖ детей.

В этом разделе принципиальным этапом исследования является сравнение параметров КЖ больных и здоровых детей [49, 85, 114, 196]. В этой связи следует подчеркнуть, что выполнение задачи по изучению влияния заболевания на параметры КЖ ребенка в полной мере станет возможным после получения данных о популяционных нормах КЖ детей в России.

Метод исследования КЖ позволяет получить исключительно ценную информацию о влиянии заболевания на различные составляющие КЖ ребенка, а также дает представление об индивидуальной реакции ребенка на болезнь. В настоящее время изучение влияния заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование ребенка проводят в пульмонологии, онкологии, гематологии, эндокринологии, кардиологии, нефрологии, неврологии, ревматологии, трансплантологии, дерматологии и др. [31, 85, 114, 212].

3. Качество жизни как метод индивидуального мониторинга на разных этапах лечения.

На основании сведений об изменении уровня различных составляющих КЖ больного ребенка в результате того или иного терапевтического воздействия метод оценки КЖ может быть исключительно полезным для оптимизации и индивидуализации проводимой терапии.

4. Качество жизни как критерий оценки эффективности новых методов лечения.

В современной парадигме многоцентровых клинических исследований, посвященных оценке эффективности новых методов лечения, признано, что физикальных, лабораторных и инструментальных параметров недостаточно для полноценной верификации ответа на терапию. В перечень необходимых критериев оценки эффективности лечения включены показатели КЖ [195]. В случае определения в результате рандомизированного исследования одинаковой клинической эффективности разных программ лечения именно результаты исследования КЖ позволяют отдать предпочтение тому или иному подходу.

5. Качество жизни как компонент фармакоэкономических расчетов.

Методология оценки КЖ является важной составляющей фармакоэкономических расчетов, позволяющих установить экономическую целесообразность применения новых препаратов или схем лечения для детей и обосновать наиболее целесообразные стандарты лечения в педиатрии на основании оценки таких показателей как «стоимость-эффективность», «стоимость-полезность» и др.

Концепция исследования КЖ в педиатрии — это новое перспективное научное направление, имеющее большие потенциальные возможности применения в клинических исследованиях и клинической практике.

Глава 12

Оценка качества жизни в паллиативной медицине

Паллиативная медицина — это система активной всеобъемлющей помощи неизлечимым больным, в основе которой лежит контроль боли и других симптомов, решение психологических, социальных и духовных проблем, конечная цель которой состоит в достижении наилучшего качества жизни больного и его семьи (ВОЗ, 1990 г.) [214]. Квинтэссенцией современной концепции паллиативной медицины является КЖ как конечная цель реализации сложного комплекса медицинских, психологических, духовных и социальных программ помощи больному. Значительное число исследований КЖ у паллиативных больных приходится на 90-е годы прошлого века.

21.1. Возможности метода исследования КЖ в паллиативной медицине

12.1.1. Качество жизни как критерий оценки эффективности лечения

В перечне критериев оценки эффективности помощи в паллиативной медицине КЖ является основным [84, 131, 184]. Клинические исследования с участием паллиативных больных имеют ряд этических ограничений, однако в тех случаях, когда они проводятся, заключение о выборе стратегии ведения больных базируется именно на данных о КЖ. Так, в серии клинических исследований сравнивали программы стандартной химиотерапии и режимы пониженной интенсивности у больных раком молочной железы поздних стадий [57, 58]. Предполагали, что снижение доз цитостатиков обеспечит лучшие показатели КЖ. Однако оказалось, что параметры КЖ были выше в группе больных, получавших стандартную химиотерапию. В связи с тем, что традиционные клинические критерии оценки эффективности лечения были сходными в обеих группах, программой выбора была признана стандартная ХТ, обеспечивающая лучшие показатели КЖ.

Таким образом, оценка КЖ в клинических исследованиях помогает определить оптимальную стратегию ведения паллиативных больных.

12.1.2. Качество жизни в клинической практике

В клинической практике, так же как и в клинических исследованиях, необходима точная и адекватная оценка состояния больного, его реакции на лечение и другие методы поддерживающей терапии [171]. Оценка КЖ — надежный и простой способ определения влияния болезни на состояние больного, включая его физический, эмоционально-психологический статус, взаимоотношения с родственниками и медперсоналом. Такой методологический подход обеспечивает построение программы паллиативной помощи, основанной на исчерпывающей информации, максимально ориентированной на интересы больного и членов его семьи.

Большие возможности заключены в методе индивидуального мониторинга состояния больного (оценке общего КЖ и его отдельных составляющих в течение длительного периода наблюдения), осуществлении оценки выраженности симптомов (оценки уровня различных состояний КЖ в зависимости от проявления тех или иных патологических симптомов, например, боли, слабости и т. д.).

Метод оценки КЖ в клинической практике позволяет:

- повысить эффективность проводимого паллиативного лечения,
- производить своевременную коррекцию терапии,
- обеспечить адекватную психологическую и социальную помощь умирающему больному с целью поддержания качества его жизни на максимально возможном уровне до момента летального исхода.

12.1.3. Качество жизни как прогностический фактор

Показано, что параметры КЖ могут иметь независимую прогностическую ценность в отношении определения вероятности ответа на лечение и общей выживаемости больных [61, 87, 108]. Так, показано, что при раке молочной железы поздних стадий и меланоме физическое функционирование и общее КЖ являются независимыми прогностическими факторами [59, 61]. Прогностическая значимость КЖ также вы-

явлена в гетерогенной группе больных с запущенными формами рака [70]. Наряду с традиционными клиническими факторами прогноза выживаемости значимыми оказались социальное функционирование и общее КЖ (опросник EORTC QLQ C-30).

Таким образом, информация о КЖ больного может иметь прогностическое значение.

12.1.4. Программы психологической и социальной поддержки, улучшающие качество жизни больного

Имеются данные о взаимосвязи между КЖ и выживаемостью онкологического больного — чем выше КЖ, тем лучше показатели выживаемости. Так, в одном из рандомизированных исследований изучали влияние психологической и социальной поддержки при раке молочной железы поздних стадий на продолжительность жизни больных [177]. Больные, которым оказывали психологическую и социальную поддержку, жили дольше, чем больные в группе сравнения. Сходные данные были получены у больных со злокачественной меланомой в ранних стадиях заболевания [79]. В настоящее время проводят многочисленные исследования для проверки этих результатов. Если будет доказана взаимосвязь между психологическим и социальным статусом больного и результатами лечения, то возможна разработка и проведение целевых программ психологической и социальной помощи пациентам.

12.2. Инструменты для оценки качества жизни в паллиативной медицине

Исследование КЖ в паллиативной медицине имеет особенности. Это, в первую очередь, касается выбора инструмента оценки КЖ. Требования к опросникам, которые применяют у паллиативных больных, следующие:

- многомерность;
- участие больного в заполнении опросника;

- соответствие необходимым психометрическим свойствам;
- возможность применения у паллиативных больных.

Первые три требования характерны для всех опросников оценки КЖ. Последнее требование специфично для паллиативной медицины. Особенности опросников для паллиативных больных в том, что они разработаны с учетом:

- особенностей физического и психологического статуса пациентов;
- проблем, связанных с симптомами болезни;
- ограниченной способности больных к концентрации внимания.

Опросники, применяемые в паллиативной медицине, должны быть:

- краткими;
- простыми;
- удобными в заполнении.

Несмотря на ряд известных трудностей, опросник должен заполнять сам больной, в случае необходимости — с помощью родственников и врачей. Сравнительные исследования КЖ паллиативных больных, организованные с участием врачей и пациентов, показали значительное расхождение в результатах оценок [56, 121]. Показатели КЖ больных в соответствии с оценкой врачей оказались ниже, чем данные, полученные в результате опроса пациентов.

К опросникам, специально предназначенным для паллиативной медицины, относят:

- Spitzer QL Index;
- Hospice Quality-of-Life Index;
- McGill QoL Questionnaire.

В паллиативной онкологии также применяют опросники КЖ, разработанные для онкологических больных:

- EORTC QLQ Core30 Questionnaire (EORTC-QLQ C30);
- Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G);
- Rotterdam Symptom Checklist (RSCL);
- Quality of Life Index (QLI);
- Cancer Rehabilitation Evaluation System-Short Form (CRES-SF).

К опросникам EORTC-QLQ C30 и FACT-G разработаны специальные модули для исследования КЖ в паллиативной медицине.

Многие опросники содержат отдельные симптоматические шкалы. Практическая ценность использования данных инструментов заключается в том, что опросники КЖ позволяют:

- систематизировать обмен информацией (фиксировать информацию о больном в формализованном виде в определенные интервалы времени);
- обеспечить универсальный язык общения (все сведения о состоянии больного представляются в унифицированной форме, понятной и удобной для всех лиц, принимающих участие в наблюдении за больным, его лечении, уходе);
- документировать результаты (вся информация фиксируется в стандартном формате, позволяющем выполнять анализ полученных данных в течение заданного периода времени).

12.3. Инструменты для оценки симптомов

Одной из основных задач в паллиативной медицине является контроль различных патологических симптомов, таких как боль, слабость, тошнота и др.

В современной практике паллиативной помощи оценка выраженности симптомов и степени влияния их на КЖ основана на восприятии больного и производится с помощью специальных инструментов. Основные требования к опросникам, которые используют в паллиативной медицине, в полной мере применимы и к опросникам для оценки симптомов.

К инструментам оценки симптомов относят следующие шкалы и опросники:

1. Единичные шкалы:

- визуально-аналоговые шкалы;
- цифровые оценочные шкалы;

- вербально-аналоговые шкалы или шкалы вербальных оценок.

2.Опросники:

- для оценки боли;
- для оценки слабости;
- для оценки основных симптомов.

Точная оценка и измерение интенсивности симптомов помогает:

в клинической практике:

- исследовать причину и механизмы возникновения симптома,
- разрабатывать адекватный план лечения,
- определять эффективность и адекватность лечения,
- осуществлять мониторинг динамики симптома;

в клинических исследованиях:

- проводить эпидемиологические исследования,
- изучать механизмы формирования симптомов,
- сравнивать эффективность методов лечения.

12.3.1. Оценка болевого синдрома

Среди методов изучения болевого синдрома у онкологических больных метод самооценки с помощью шкал и опросников признан наиболее адекватным. Он рекомендован к использованию в существующих руководствах по лечению боли ВОЗ и является основой при проведении клинических исследований [102, 131]. Выбор инструмента зависит от целей и задач исследования. В клинической практике основными целями оценки болевого синдрома являются:

- определение и мониторинг количественных и качественных параметров болевого синдрома;
- изучение причины боли и условий ее формирования;
- определение и мониторинг степени влияния боли на качество жизни;
- разработка и коррекция плана лечения боли.

Процедура оценки боли включает определение следующих качественных и количественных параметров:

- интенсивность;
- локализация;
- качество;
- временные характеристики (начало, продолжительность, течение);
- факторы, усиливающие и ослабляющие боль;
- побочные эффекты противоболевого лечения.

Выбор опросника для применения в клинической практике зависит как от целей и задач исследования, так и от этапа оценки боли [102, 131]. Начальная оценка, результаты которой являются отправной точкой для планирования противоболевой терапии, осуществляется с помощью комплексных опросников. Комплекс мероприятий по оценке болевого синдрома включает также психосоциальный анамнез и данные лабораторно-инструментальных исследований.

Задачами текущей оценки являются мониторинг интенсивности боли и болевого дистресса, а также коррекция плана лечения. С этой целью применяют единичные шкалы.

В клинических исследованиях предпочтительно использование специальных опросников и их сочетание с общими [103]. Чаще других для оценки боли используют следующие опросники [102; 103]:

- Brief Pain Inventory;
- McGill Pain Questionnaire;
- Memorial Pain Assessment Card.

Краткий опросник оценки боли — Brief Pain Inventory (BPI) разработан группой по изучению боли у онкологических пациентов в Центре изучения рака (Хьюстон, Техас, США). Этот опросник рекомендован для применения ВОЗ и успешно используется в США, Европе и Азии для оценки выраженности и влияния боли на параметры КЖ у онкологических больных [102].

Опросник имеет следующую структуру:

- четыре цифровых (0–10) оценочных шкалы (0 означает полное отсутствие боли, 10 — наиболее выраженную боль, которую можно представить) для оценки динамики интенсивности боли за последние

24 часа (уровень наиболее и наименее выраженной боли, уровень боли в среднем и уровень боли в настоящий момент);

- семь цифровых (0–10) оценочных шкал для оценки степени влияния боли на различные аспекты жизни пациента за последние 24 часа: общую активность, настроение, сон, отношения с другими людьми, работу, способность двигаться и радоваться жизни (0 — отсутствие влияния боли на ту или иную составляющую жизнедеятельности, 10 — боль полностью изменяет один из аспектов жизни);
- трафарет человеческой фигуры для указания локализации боли;
- шкала оценки степени облегчения боли от получаемого лечения.

Данный опросник прост для понимания и заполнения больными. Он также не представляет сложностей для перевода на другие языки и при проведении культурной адаптации.

12.3.2.Оценка слабости

Генерализованная слабость представляет собой один из нередко встречающихся синдромов у пациентов различными видами заболеваний, но чаще всего проявления этого синдрома зарегистрированы у онкологических больных [205]. Несмотря на высокую частоту встречаемости и клиническую значимость, механизмы развития синдрома у онкологических пациентов до настоящего времени изучены недостаточно.

Исследование и измерение слабости — новая методология в отечественной клинической практике, позволяющая добавить важный элемент к комплексной оценке ответа на лечение и изучению эпидемиологии данного синдрома в популяции онкологических больных [210].

Существует ряд опросников для оценки слабости [100]:

- Brief Fatigue Inventory;
- Pearson-Byars Fatigue Feeling Checklist;
- Fatigue Assessment Instrument;

- Fatigue Symptom Inventory;
- Cancer Fatigue Scale.

Наиболее распространенным инструментом для оценки слабости в настоящее время является краткий опросник оценки слабости — Brief Fatigue Inventory (BFI). Он создан на основе BPI и предназначен для оценки выраженности слабости и степени ее влияния на основные стороны жизнедеятельности больного [127].

Опросник имеет следующую структуру:

- три цифровых (0–10) оценочных шкалы (0 означает полное отсутствие слабости, 10 — самая сильная слабость, которую можно представить) для оценки динамики интенсивности слабости за последние 24 часа (уровень самой выраженной слабости, обычный для пациента уровень слабости и уровень слабости в настоящий момент);
- шесть цифровых (0–10) оценочных шкал для оценки степени влияния слабости на различные аспекты жизни пациента за последние 24 часа: общую активность, настроение, отношения с другими людьми, работу, способность двигаться и радоваться жизни (0 — отсутствие влияния слабости на ту или иную составляющую жизнедеятельности, 10 — слабость полностью изменяет один из аспектов жизни).

Опросник BFI обладает теми же преимуществами в использовании, что и BPI. Структура цифровых оценочных шкал обеспечивает простоту в понимании и заполнении и позволяет избежать дополнительной нагрузки на пациента и медперсонал.

12.3.3. Оценка основных симптомов

Изучение и оценка выраженности основных симптомов и степени влияния их на параметры КЖ обеспечивает медперсонал важнейшей информацией о спектре проблем паллиативного больного. Для оценки симптомов существуют следующие опросники [100]:

- M.D. Anderson Symptom Inventory,
- Symptom Assessment Scale,
- The Rotterdam Symptom Checklist,
- The Edmonton Symptom Assessment System.

В опросниках для оценки симптомов также важна простота в понимании и заполнении. Данными качествами обладает опросник оценки симптомов — M.D.Anderson Symptom Inventory (MDASI). Так же как опросники BPI и BFI, опросник MDASI является набором цифровых оценочных шкал. С его помощью можно получить информацию о выраженности 13 основных симптомов, включая боль и слабость, а также оценить влияние симптомов на основные стороны жизнедеятельности больного.

Опросник имеет следующую структуру:

- тринадцать цифровых (0–10) оценочных шкал для оценки выраженности боли, слабости, тошноты, рвоты, сухости во рту, одышки, сонливости, нарушения сна, нарушения аппетита, нарушения памяти, чувства подавленности, грусти, онемения и покалывания за последние 24 часа (0 означает полное отсутствие симптома, 10 — максимальная выраженность симптома, которую можно представить);
- шесть цифровых (0–10) оценочных шкал для оценки степени влияния симптомов на различные аспекты жизни больного за последние 24 часа: общую активность, настроение, отношения с другими людьми, работу, способность двигаться и радоваться жизни (0 — отсутствие влияния симптомов на ту или иную составляющую жизнедеятельности, 10 — симптомы полностью изменяют один из аспектов жизни).

Ценным качеством данного инструмента является сочетание простой структуры и полномерности получаемой информации.

Таким образом, определение КЖ как одной из основных целей лечения в паллиативной медицине предполагает применение строго научной методологии, позволяющей оценить

КЖ онкологического больного в различных фазах развития заболевания. В большинстве лечебных учреждений России отсутствует общепринятая, соответствующая международным требованиям методология исследования КЖ в паллиативной медицине. Внедрение стандартизированных инструментов оценки КЖ и симптомов в паллиативной медицине позволит получить точную информацию о параметрах КЖ пациента и членов его семьи и использовать эти данные для построения и реализации адресной программы поддержки паллиативного больного и его близких.

Глава 13

Фармакоэкономика и качество жизни

Фармакоэкономика — наука, оценивающая лечение с точки зрения его стоимости и эффективности. Развитие новых медицинских технологий, появление новых лекарственных препаратов, с одной стороны, и ограниченные ресурсы здравоохранения даже в высокоразвитых странах, с другой, привели к необходимости поиска оптимального сочетания «стоимость-эффективность». Фармакоэкономические расчеты позволяют оценить затраты и результаты лечения при применении новых препаратов или схем лечения и сравнить их с таковыми при стандартных подходах. В связи с тем, что КЖ, связанное со здоровьем, является важным критерием эффективности лечения, оценка этого показателя является неотъемлемым компонентом фармакоэкономических расчетов в современной медицине.

13.1. Способы фармакоэкономического анализа

Ниже представлены основные виды фармакоэкономических расчетов:

- анализ «стоимость болезни» (COI — cost of illness);
- анализ «минимизация затрат» (CMA — cost - minimization analysis);
- анализ «стоимость-выгода» (CBA — cost- benefit analysis);
- анализ «стоимость-эффективность» (CEA — cost-effectiveness analysis);
- анализ «стоимость-полезность» (CUA — cost-utility analysis).

Первые три вида фармакоэкономического анализа основаны на расчете экономической эффективности лечения. Анализ стоимости болезни предусматривает учет затрат, понесенных медицинским учреждением при проведении диагностики и лечении определенного заболевания. При этом не принимают во внимание результаты оказываемой медицинской помощи.

Анализ минимизации затрат используют для выбора более дешевого метода лечения. При этом в предварительных клинических исследованиях доказывают, что оба сравниваемых метода лечения или лекарственных препарата одинаковы по эффективности. В клинической практике достаточно редко можно встретить альтернативные методы лечения, обладающие идентичным терапевтическим эффектом и различающиеся только стоимостью. В связи с этим анализ минимизации затрат имеет ограниченное распространение и применим только для сравнения медицинских технологий, которые априори рассматриваются как равноценные.

Появившийся в 50-е годы за рубежом, анализ «стоимость-выгода» основывался на экономической эффективности лечения. Экономическую эффективность оценивали по отношению стоимости к стоимостной эффективности. Данный способ анализа позволял ответить на вопрос: «Приводит ли данное лечение к большей или меньшей экономической пользе в сравнении с затратами?». При использовании данной методологии как прямые медицинские затраты, так и результаты лечения оценивали в денежных единицах.

Очевидно, что вышеприведенные способы анализа не могут рассматриваться как стандарты фармакоэкономических расчетов. В настоящее время за рубежом они имеют ограниченное применение и могут быть рекомендованы как дополнительные в комбинации с современными способами фармакоэкономического анализа, к которым относят анализ «стоимость-эффективность» и анализ «стоимость-полезность».

Базовая методология анализа «стоимость-эффективность» (CEA) была разработана в 60-х годах прошлого столетия. Результаты этого анализа отражают отношение показателей стоимости и эффективности и позволяют определить стоимостный эквивалент изменений, достигнутых в состоянии здоровья в процессе лечения. Изменения в затратах, сравниваемые с возможными альтернативами, помещают в числитель, а достигнутые изменения в состоянии здоровья пациента, сравниваемые с таковыми при других вмешательствах — в знаменатель. Этот способ анализа позволяет учесть и соотнести как стоимость, так и эффективность (результат) лечения.

В 70-е годы было предложено включить в экономические расчеты эффективности медицинских вмешательств категорию КЖ и признать этот показатель неотъемлемым элементом анализа «стоимость-эффективность». При этом оценка эффективности лечения проводится на основании расчета количества QALY (Quality-adjusted Life-year). QALY — год жизни с поправкой на его качество.

Этот подход нашел дальнейшее развитие в анализе «стоимость-полезность». Он был разработан в 80-е годы на основании анализа «стоимость-эффективность» и, по сути, является его особым вариантом. В этом способе анализа эффективность лечения оценивают как его полезность для здоровья. Этот анализ учитывает прямую и непрямую полезность лечения и позволяет определить, насколько соотносятся стоимостные затраты с улучшением здоровья больного. Результаты этого анализа представляют в виде отношения «стоимость-полезность», причем в знаменателе, как и в случае анализа «стоимость-эффективность», остается стоимость, а в числителе появляется КЖ. Отношение «стоимость-полезность» является отношением изменения стоимости к изменению количества QALY.

13.2. Анализ «стоимость — эффективность»

В настоящее время анализ «стоимость–эффективность» (CEA) является наиболее распространенным видом фармакоэкономических расчетов. Это способ оценки эффективности и стоимости медицинских вмешательств, направленных на улучшение состояния здоровья. Основной величиной CEA является соотношение, которое рассчитывается по следующей формуле:

$$CEA = \frac{DC + IC}{Ef},$$

где CEA — соотношение «стоимость-эффективность» (cost-effectiveness),

DC — прямые затраты (direct costs),

IC — непрямые затраты (indirect costs),

Ef — эффективность лечения (effectiveness).

При проведении данного вида анализа CEA рассчитывают для каждой альтернативной схемы лечения и представляют в виде затрат на единицу эффективности.

При сравнении двух методов лечения, например, нового со стандартным, проводят расчет приращения эффективности затрат. Показатель приращения эффективности затрат показывает, сколько стоит достижение одной дополнительной единицы эффективности. При анализе приращения эффективности затрат разница между затратами двух схем лечения делится на разницу в их эффективности:

$$CEA_{\Delta}=\frac{(DC_1+IC_1)-(DC_2+IC_2)}{Ef_1-Ef_2},$$

где CEA_{Δ} — показатель приращения эффективности затрат,

DC_1 — прямые затраты при использовании первого метода лечения,

IC_1 — непрямые затраты при использовании первого метода лечения,

DC_2– прямые затраты при использовании второго метода лечения,

IC_2 — непрямые затраты при использовании второго метода лечения,

Ef_1 — эффективность лечения при использовании первого метода лечения,

Ef_2 — эффективность лечения при использовании второго метода лечения.

В случае, когда новый метод лечения является более эффективным и более дешевым, его можно определить как доминирующую альтернативу. В этом случае расчета приращения эффективности затрат не требуется. Расчет приращения эффективности затрат проводят в случае, когда новый метод лечения является более эффективным и более дорогим в сравнении со стандартным, или когда новый метод является более дешевым и незначительно уступает в эффективно-

сти известным методам. Чем меньше соотношение «стоимость-эффективность», тем более предпочтительным является метод лечения.

В данной главе мы не будем останавливаться на теоретических и практических аспектах определения, оценки и расчета стоимостной (затратной) составляющей анализа «стоимость-эффективность». Эти параметры проанализированы в ряде отечественных и зарубежных руководств [1, 23, 27, 69, 159, 208]. Рассмотрим, каким образом может быть оценена эффективность вмешательства.

Эффективность лечения в рамках анализа «стоимость-эффективность» может быть выражена разными способами. Часто в качестве единиц эффективности используют годы сохраненной жизни или предотвращенные случаи смерти. Однако во многих случаях эти показатели не являются основными критериями эффективности лечения.

В развитых странах продолжительность жизни значительно возросла, и существенный акцент системы здравоохранения сделан на улучшение качества жизни. Например, при оценке информативности скринингового исследования уровня холестерина в крови, показатель частоты летальных случаев от кардиальных причин, безусловно, является одним из наиболее важных. Однако при оценке только уровня смертности или числа сохраненных лет остаются без внимания существенные психологические и социальные проблемы, связанные с постановкой диагноза гиперхолестеринемия.

Для того чтобы дать комплексную оценку результатам лечения, необходимо, наряду с данными о выживаемости, получить информацию о параметрах КЖ человека, связанных как с самим заболеванием, так и его лечением. В современном анализе «стоимость-эффективность» применяют единый критерий, в котором объединены показатели длительности и качества жизни. Такой единицей измерения является QALY — год жизни, прожитый качественно. Таким образом, в настоящее время единицей измерения эффективности в анализе «стоимость-эффективность» или в его частном случае анализе «стоимость-полезность» является QALY.

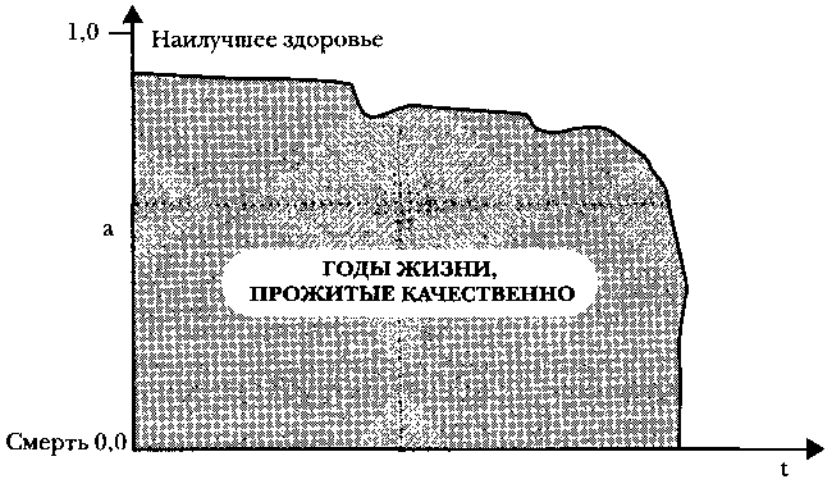
13.3. Год жизни, прожитый качественно (QALY)

Количество QALY — это годы жизни больного с учетом влияния лечения и прогрессирования заболевания на КЖ. QALY позволяет интегрировать смертность и заболеваемость для оценки статуса здоровья с точки зрения лет жизни, прожитых качественно. Концепция QALY сформулирована в 70-е годы XX века [179]. Основные положения этой концепции следующие:

- показатель QALY соответствует значениям в диапазоне от 1,0 до 0,0;
- один год здоровой жизни или абсолютного здоровья оценивается как 1,0;
- год, прожитый с проблемами со здоровьем, оценивается меньше 1,0;
- два года жизни, оцененные как 0,5, равняются одному году здоровой жизни, т.е. 1.0 QALY.

Для расчета QALY каждый год предстоящей жизни умножается на ожидаемое КЖ, представленное в виде баллов от 0,0 до 1,0. Например, больной в течение 10 лет получает лечение, которое улучшает качество его жизни за 10 лет с 0,5 до 0,6 QALY. Этот больной приобретет 1,0 QALY, т.е. у него будет вместо пяти (10 лет x 0,5=5,0 в отсутствие лечения) шесть (10 лет x 0,6=6,0 при проведении данного лечения) QALY. Если данное лечение стоит 1 000 рублей, отношение «стоимость-польза» составит 1 000 рублей. Если при том же самом лечении (стоимость 1 000 рублей; польза от 0,5 до 0,6) больной проживет только 0,1 года (5 недель), отношение стоимость-польза будет 100 000 рублей.

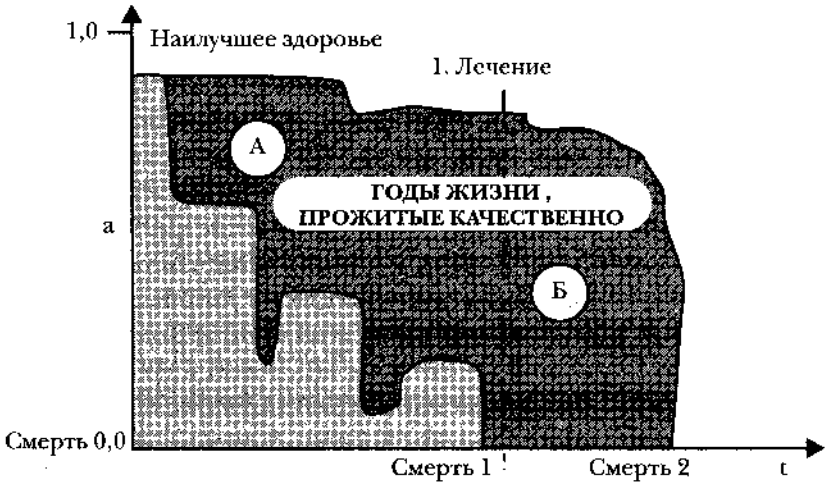
Схематично представление о QALY можно получить из рисунка 69. Область под кривой представляет собой годы жизни человека, соотнесенные с изменением в состоянии его здоровья в течение жизни, т.е. годы жизни, прожитые качественно, или количество QALY. На данной диаграмме представлено количество QALY одного человека, однако подобный график может быть построен и для группы больных.



a – Качество жизни, связанное со здоровьем.
t – Продолжительность жизни.

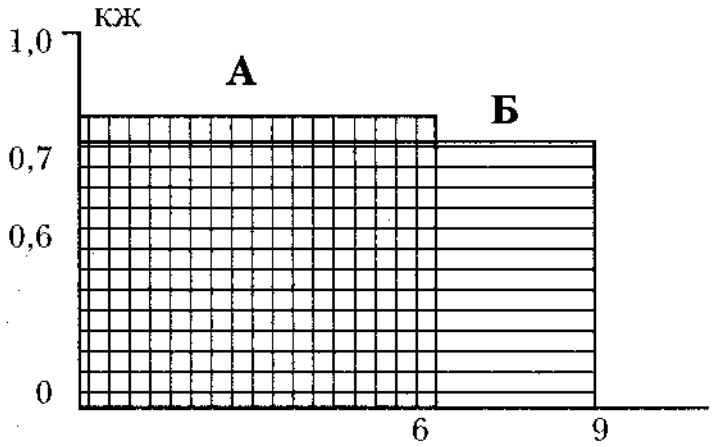
Рис. 69. *Графическое представление лет жизни, прожитых качественно (QALY)*

В связи с тем, что анализ основывается на оценке QALY в качестве меры эффективности, он позволяет определить преимущество того или иного вмешательства по количеству сохраненных QALY. Рассмотрим рисунок 70. КЖ больного, которому не проводится данное лечение, будет ухудшаться в соответствии с нижней кривой, и больной умрет в момент времени 1. У больного, который получает лечение, КЖ будет ухудшаться медленнее (верхняя кривая), жизнь его будет длиннее, и он умрет в момент времени 2. Область между кривыми — количество сохраненных лет жизни, прожитых качественно. Для большей наглядности эта область может быть разделена на две части: А и Б. Часть А характеризует количество сохраненных QALY за счет качественного улучшения (т.е. улучшение КЖ в тот промежуток времени, в течение которого больной бы жил и в отсутствие лечения). Часть Б — количество сохраненных QALY за счет количественных улучшений (т.е. увеличение продолжительности жизни, но связанное с КЖ в этот промежуток времени).



а – Качество жизни, связанное со здоровьем.
t – Продолжительность жизни.

Рис. 70. *Графическое представление лет жизни, прожитых качественно (QALY) вследствие проведения лечения*



ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ А:
6 лет, прожитых с качеством жизни 0,7 = 4,2 QALY
ПРОГРАММА ЛЕЧЕНИЯ В:
9 лет, прожитых с качеством жизни 0,6 = 5,4 QALY

Рис. 71. *Графическое представление фармакоэкономических расчетов сравнения программ лечения А и Б*

На рисунке 71 схематично показано, как различные программы лечения влияют на количество и качество жизни больного. Если больной лечится по программе А, он проживет 6 лет. Если он лечится по программе Б — 9 лет, т.е. на 3 года больше. Однако в первом случае его КЖ оценивается как 0,7, а во втором — 0,6. При расчете QALY получается, что преимущество программы Б составляет всего 1,2 QALY. Например, применение нового противовирусного препарата увеличивает выживаемость ВИЧ-больных, но в то же время у 40% вызывает рвоту и у 30% — снижение энергии и психологический дистресс. С помощью расчета QALY можно определить эффект лечения в виде увеличения выживаемости с поправкой на побочные эффекты препарата: тошнота, снижение энергии, дистресс. Опираясь на информацию, включающую показатель QALY, врач при выборе программы лечения ВИЧ-больного может учесть как преимущества, так и недостатки нового препарата и правильно сориентироваться при принятии решения. Таким образом, расчет QALY дает возможность учесть как положительные, так и отрицательные эффекты лечения.

13.4. Способы расчета QALY

Для расчета QALY необходимо оценить КЖ больного. В фармакоэкономических расчетах для оценки КЖ используют психометрические инструменты и так называемые меры полезности. Наиболее широко применяемыми в фармакоэкономике психометрическими инструментами являются SF–36, Nottingham Health Profile (NHP), EUROQOL, The Sickness Impact Profile (SIP). В связи с тем, что психометрические опросники многомерны и оценивают КЖ по нескольким шкалам, расчет QALY на их основании может быть затруднителен.

Меры полезности — это оценка предпочтений больным состояния здоровья или способов лечения в условиях неопределенности [33, 37, 74, 76, 153]. Меры полезности выражаются по шкале от 0,0 до 1,0, конечными точками которой являются смерть и абсолютное здоровье. На основании мер полезности легко рассчитать QALY. Однако сложность

их применения заключается в том, что оценка больным состояния здоровья на основании предпочтений может быть непростой для больного и результат может зависеть от степени понимания больным задачи. К тому же, меры полезности не всегда чувствительны к незначительным клиническим эффектам.

Для устранения недостатков психометрических опросников и мер полезности были разработаны многоатрибутивные меры полезности, совмещающие свойства психометрических опросников и мер полезности. К ним относятся Quality of Well-Being Scale (QWB) и Health Utility Index (HUI).

Рассмотрим QWB — способ измерения КЖ, который применяют для расчетов в модели общего страхования здоровья. В этой модели учитывают следующие компоненты: продолжительность жизни, смертность, КЖ, полезность и продолжительность жизни без болезни (прогноз). КЖ в этой модели определяют с помощью QWB. QWB оценивает физическое, социальное и ролевое функционирование, а также параметр энергия/слабость во времени от 1,0 (функционирование без симптомов болезни) до 0,0 (смерть). Оценивают также симптомы и проблемы больного. Расчет QWB в данной модели проводят следующим образом:

$$QWB = 1 - (НС \times ПС) - (НФА \times ПФА) - (НСА \times ПСА) - (НСП \times ПСП),$$

где НС — наблюдаемая смертность, ПС — поправка на смертность, НФА — наблюдаемая физическая активность, ПФА — поправка на физическую активность, НСА — наблюдаемая социальная активность, ПСА — поправка на социальную активность, НСП — наблюдаемые симптомы/проблемы, ПСА — поправка на симптомы.

QALY=QWB x годы.

Для сбора данных по оценкам различных состояний здоровья, т.е. измерению мер полезности имеется ряд способов:

- стандартный игровой способ (standard-gamble);
- способ сравнения временных затрат (time trade-off);
- рейтинговые шкалы (rating scales);

■ способ, основанный на готовности платить (willingness -to-pay).

13.5. Анализ Q-TWiST

В онкологии в клинических исследованиях при анализе выживаемости используют Q-TWiST (Quality-adjusted Time Without Symptoms of Disease and Toxicity) — качественно прожитое время без симптомов заболевания и токсичности. Q-TWiST — сравнительно недавно разработанный метод, предназначенный для включения информации о КЖ в анализ выживаемости [88]. Основная идея заключается в том, что общая выживаемость (OS) разделяется на три части: время с токсичностью (TOX), время без симптомов болезни и токсичности (TWiST) и время после прогрессирования или рецидива (REL). TWiST рассчитывается для каждого пациента как:

$$TWiST = OS - TOX - REL$$

Как указано в формуле, для получения TWiST из общей выживаемости необходимо вычесть дни с токсичностью и дни после прогрессирования или рецидива заболевания. QALY обобщает TWiST с учетом того, насколько ценен день с токсичностью или после рецидива для каждого пациента. QALY определяется так:

$$QALY = Ut \times TOX + TWiST \times REL,$$

где Ut и Ur являются коэффициентами полезности, имеющими значение между 0,0 и 1,0.

13.6. Представление результатов анализа «стоимость-эффективность»

В табл. 35 представлен пример презентации данных анализа «стоимость-эффективность». Для каждой программы лечения представляют стоимостную составляющую и составляющую эффективности. Если в качестве меры эффективно-

сти применяют QALY, то указывают количество QALY для каждой программы. Далее приводят следующие значения: разница в стоимости, разница в эффективности и приращение эффективности. Эти параметры применимы как для оценки стандартного лечения, так и для сравнения новых программ лечения.

Так, при лечении по программе А затраты в расчете на одного больного составили 10 тыс. руб. Общая эффективность, выраженная в количестве QALY, составила 17,9. Ведение больного по программе Б обходится в 18,3 тыс. руб. с эффективностью 18,3 QALY. Для программы В эти величины 12,6 тыс. руб. и 17,7 QALY. Для стандартного лечения эти параметры составляют 4,6 тыс. руб. и 16,4 QALY. Для программы В анализ «стоимость-эффективность» не проводится, так как программа В уступает программе А и по стоимости, и по эффективности, и не имеет смысла рассчитывать соотношение «стоимость-эффективность». Как видно из таблицы 34, показатель приращения эффективности для программы А составил 3,6 тыс. руб, а для программы Б –21,0 тыс. руб. Таким образом, программа А является предпочтительной по данным анализа «стоимость-эффективность» и может рассматриваться как программа выбора.

Таблица 35

Представление данных анализа «стоимость-эффективность».

Общая стоимость	4,600	4,600	18,300	12,600
Общая эффективность (QALYs)	16,4	17,9	18,3	17,7
Разница стоимости	—	5,400	8,300	—
Разница эффективности (QALYs)	—	1,5	0,4	—
Отношение стоимость/эффективность (C/E)	—	3,600	21,000	исключается

13.7. Применение анализа «стоимость-эффективность» в медицине

Анализ «стоимость-эффективность» и анализ «стоимость-полезность» используют для выработки оптимальных подходов к лечению и мониторингу различных заболеваний. Так, с помощью анализа «стоимость-эффективность» установлено, что выявление диабета 2-ого типа путем скрининга целесообразно проводить в более раннем возрасте, чем это рекомендовано органами здравоохранения США (с 45 лет) [71, 72, 156].

Сахарный диабет 2-ого типа — распространенное заболевание, которое довольно длительное время не диагностируется. Проведенные исследование показали, что скрининговое определение содержания глюкозы крови позволяет сократить на 5 лет время от начала заболевания до постановки клинического диагноза (с 10,5 до 5,5 лет). Более того, раннее начало лечения уменьшает частоту возникновения осложнений диабета, приводящих к значительному снижению КЖ больного. Результаты исследования оценивали с помощью расчета следующих параметров: год жизни, прожитый качественно — QALY и дополнительный год жизни (additional life year). Анализ стоимости включал определение стоимости скрининга, лечения заболевания и осложнений. Анализ «стоимость-эффективность» проводили в различных возрастных популяциях. На основании данных анализа был сделан вывод о целесообразности введения скринингового определения уровня глюкозы в более раннем, чем принято в настоящее время, возрасте (45 лет), особенно для некоторых групп населения (например, малообеспеченных), в которых высока вероятность развития осложнений диабета.

Анализ «стоимость-полезность» показал преимущества абляции в сравнении с медикаментозным путем (антагонисты Са и бета-блокаторы) при лечении суправентрикулярной тахикардии [156]. Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия — достаточно распространенная форма аритмии, связанная с часто рецидивирующей симптоматикой. Традиционно для лечения этих больных используют медикаментозную терапию. Однако высокочастотная абляция в последнее

время также зарекомендовала себя как эффективный метод лечения больных суправентрикулярной тахикардией. Проведенный анализ «стоимость-полезность» показал, что именно высокочастотная абляция может быть рекомендована как программа выбора для лечения таких больных. Основой этого анализа явилось исследование КЖ больных, выполненное с помощью опросника MOS SF–36 до лечения и через год после его начала. Стоимость оказания медицинской помощи оценивали за 6 месяцев до начала систематической терапии и за 6 месяцев после ее начала. Анализ проводили в различных возрастных группах. Показано, что и медикаментозное лечение и абляция улучшали КЖ больных. Медикаментозная терапия приводила к значительному улучшению физического, ролевого, социального и психологического функционирования. Абляция сопровождалась улучшением КЖ по всем шкалам опросника MOS SF–36. Показатели КЖ — боль (81±20 в сравнении с 63±24, $p<0,005$), общее здоровье (79±21 в сравнении с 69±21, $p<0,05$), жизнеспособность (66±22 в сравнении с 55±21, $p<0,05$), эмоциональное функционирование (94±17 в сравнении с 78±36, $p<0,05$) — после лечения были достоверно выше в группе больных, которых лечили с помощью абляции. Несмотря на то, что оба вида лечения приводили к снижению частоты симптомов заболевания, в группе больных, получающих лечение с помощью абляции, в большем числе случаев наблюдали полное устранение симптомов (33% в сравнении с 74%). При этом затраты на лечение в обоих случаях оказались одинаковые. На основании расчетов анализа «стоимость-полезность» был сделан вывод о целесообразности лечения суправентрикулярной тахикардии методом абляции. Особенно эффективна абляция с учетом стоимости и пользы для больных моложе 50 лет.

Медицинские страховые компании развитых стран для определения возможностей дорогостоящего лечения также используют фармакоэкономические расчеты. Одним из таких примеров является проведенное в Голландии многоцентровое рандомизированное исследование, опирающееся на анализ «стоимость-эффективность» [189]. Оценивали эффективность двух программ лечения у больных агрессив-

ными НХЛ, достигших частичного ответа на стандартную терапию CHOP: I-я группа — получала высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией костного мозга (АТКМ), II-я группа — продолжала стандартную ХТ по программе CHOP. Через три года после лечения не было обнаружено статистически значимой разницы в общей и безрецидивной выживаемости. Вместе с тем результаты оценки КЖ показали более низкие параметры КЖ в группе, получившей АТКМ. У этих больных были более выражены усталость, беспокойство, снижение интереса к сексуальной жизни, отсутствие энергии. Также в группе с АТКМ в большей степени имели место следующие симптомы: сухость во рту, отсутствие аппетита, боль в мышцах и спине. При этом средняя стоимость лечения по программе CHOP была значительно ниже, чем при АТКМ. Проведенный расчет соотношения «стоимость-эффективность» с вычислением QALY показал, что АТКМ у больных агрессивными НХЛ с частичным ответом на индукционную терапию не имеет преимуществ в сравнении со стандартной терапией по программе CHOP. Таким образом, было показано, что высокодозная химиотерапия с АТКМ у больных агрессивными НХЛ с частичным ответом на стандартную индукционную терапию не может быть рекомендована как программа выбора, так как она не приводит к улучшению показателей выживаемости и КЖ и является более дорогостоящей.

Следует отметить, что Комитетом здоровья США разработаны рекомендации по включению анализа «стоимость-эффективность» в процедуру экспертизы новых программ улучшения здоровья нации. Здесь уместно обратить внимание на большую роль данного анализа при выборе превентивной программы снижения уровня общего холестерина у взрослого населения США с высоким риском ИБС [69]. В таблице 36 представлены стратегии, направленные на снижение уровня холестерина, которые были включены в анализ. Имеющиеся превентивные программы основаны на диете и различных вариантах фармакотерапии.

Программы включали первичную и вторичную профилактику. Проанализированы стратегии профилактики для лиц высокого, умеренного и низкого риска. Например, для лиц

Стратегии снижения уровня холестерина, включенные в анализ «стоимость-эффективность» [Stinnett A.A. et al. 1996]*

Мероприятия первичной профилактики	Мероприятия вторичной профилактики
Отсутствие первичной профилактики	Нет вторичной профилактики I этап - диета Ниацин (3 г/день) Ловастатин (20 мг/день) Ловастатин (40 мг/день) Поэтапная терапия ловастатином (20 мг/день)** Поэтапная терапия ловастатином (40 мг/день)**
Этап I — диета	Этап I - диета Ниацин (3 г/день) Ловастатин (20 мг/день) Ловастатин (40 мг/день) Поэтапная терапия ловастатином (20 мг/день)** Поэтапная терапия ловастатином (40 мг/день)**
Ниацин (3 г/день)	Ниацин (3 г/день) Ловастатин (20 мг/день) Ловастатин (40 мг/день) Поэтапная терапия ловастатином (20 мг/день)** Поэтапная терапия ловастатином (40 мг/день)**
Ловастатин (20мг/день)	Ловастатин (20 мг/день) Ловастатин (40 мг/день)
Поэтапная терапия ловастатином (20мг/день)**	Ловастатин (20 мг/день) Ловастатин (40 мг/день) Поэтапная терапия ловастатином (20 мг/день)** Поэтапная терапия ловастатином (40 мг/день)**

* Стратегии определяют как комбинацию мероприятий первичной профилактики (у больных с нормальным уровнем холестерина) и вторичной профилактики (у больных с повышенным уровнем холестерина в анамнезе).

** При поэтапной терапии во всех случаях начинают с назначения ниацина (3 г/день). При непереносимости — вместо ниацина назначают ловастатин в указанной дозе.

высокой степени риска всего было рассмотрено 47 типов стратегий (комбинаций первичной и вторичной профилактики для лиц, имеющих и не имеющих в анамнезе ИБС). Из всех стратегий для анализа оставлены только доминирующие стратегии — 4 для мужчин и 6 для женщин. Для этих программ показатель приращения эффективности был меньше 50 000 долларов/QALY. Для лиц с умеренной и низкой степенью риска проведены сходные расчеты. Как показали результаты анализа, оптимальными с точки зрения показателя «стоимость-эффективность» явились большинство стратегий профилактики, включающие диету, ниацин и (или) ступенчатое лечение. Напротив, программы, включающие ловастатин в первой линии терапии, оказались неэффективными. Оказалось, что в большинстве случаев ступенчатое лечение обладает преимуществом в сравнении с профилактикой ловастатином, обеспечивая более высокую эффективность при меньших затратах.

Приведенные примеры, а также другие опубликованные за рубежом данные анализа «стоимость-эффективность» и анализа «стоимость-полезность» свидетельствуют о важности проведения фармакоэкономических исследований, посвященных поиску методов профилактики и лечения заболеваний с минимизацией затрат и достижением максимального эффекта.

Глава 14

Качество жизни — квинтэссенция новой парадигмы в клинической медицине

Появление новых методов диагностики и лечения в той или иной степени оказывает влияние на представления о конкретном заболевании, группе заболеваний с общими патогенетическими механизмами развития или на целый раздел медицины. Так, внедрение методов молекулярно-генетических исследований существенно расширило наши представления о патогенезе и подходах к диагностике и лечению ряда онкологических, гематологических, педиатрических и др. заболеваний. Разработка метода высокодозной терапии с трансплантацией стволовых кроветворных клеток принципиально изменила парадигму лечения аутоиммунных заболеваний, привела к существенным позитивным сдвигам в клинической практике и определила перспективную научную стратегию в поиске методов полного излечения таких тяжелых инвалидизирующих заболеваний, как рассеянный склероз, миастения, системная красная волчанка, неспецифический язвенный колит, системная склеродермия и др.

Каким образом оценить реальное влияние концепции исследования качества жизни на клиническую практику и клинические исследования? Вопрос отнюдь не является столь однозначным и простым. С одной стороны, общие положения концепции исследования качества жизни в медицине столь очевидны, что не вызывают принципиальных возражений ни у экспертов, занимающихся теоретическими аспектами здравоохранения, ни у клиницистов. С другой стороны, попытка глобального охвата проблем больного человека явно выходит за традиционные рамки и стереотипы, сложившиеся в системе здравоохранения, т.к. предполагает глубокое изучение и учет в принятии практических решений не только чисто клинических, но и психологических, духовных и социальных событий в жизни больного.

Принимая концепцию исследования качества жизни как новую страницу в эволюции системы медицинской помощи в обществе, мы вынуждены пересмотреть ряд мировоззренческих вопросов, касающихся методов идентификации реального объема проблем больного и его социального микроокружения, расширить и уточнить критерии диагностики заболеваний, определить методологию разработки стратегии лечения заболеваний, верифицировать и стандартизи-

ровать критерии оценки эффективности лечения. *Имеют ли эти фундаментальные вопросы отношение к повседневной клинической практике?*

14.1. Стратегия лечения

Определяет ли врач стратегию лечения своего пациента до начала лечения?

Более чем 120 практикующих врачей различных специальностей отвечали на вопрос: «Как Вы можете сформулировать главную цель лечения Вашего больного?» Вопрос всегда касался конкретного больного. Все пациенты имели хронические заболевания: гипертоническую болезнь, рассеянный склероз, хронический гастрит, ревматоидный артрит, хронический лимфолейкоз, системную красную волчанку, хронический гепатит С и т.д. Были получены различные ответы. Некоторые из них приведены ниже:

- устранить симптомы заболевания;
- остановить прогрессирование болезни;
- уменьшить массу опухоли;
- снизить активность патологического процесса;
- провести намеченный курс лечения;
- помочь больному;
- улучшить состояние больного.

В ряде случаев врачи испытывали затруднение при ответе на данный вопрос. В результате изучения результатов опроса несложно было прийти к заключению о том, что в стандартной ситуации, приступая к лечению больного, врач не формулирует конечную цель лечения пациента. Примечательно, что в большинстве случаев вектор терапевтических устремлений врача был направлен на контроль патологического процесса, т.е. на болезнь (остановить прогрессирование заболевания, уменьшить массу опухоли, снизить активность патологического процесса, устранить симптомы заболевания и т.д.), проблемы же больного, выходящие за рамки патофизиологических событий, оставались на втором плане. Ни в одном случае не был получен ответ, отражающий намерение врача добиваться с

помощью планируемой им терапии восстановления всех составляющих здоровья пациента, сформулированных в определении ВОЗ.

Закономерным является вопрос о том, *а есть ли реальная необходимость формулировать цель лечения больного в клинической практике?* Возможно, анализ конкретного случая из клинической практики позволит найти ответ на поставленный вопрос.

Больная Д., 18 лет обратилась к врачу по месту жительства с проявлениями лимфаденопатии, анемии, интоксикации. Была направлена к онкологу и обследована в региональном онкологическом центре. В результате обследования был диагностирован лимфогранулематоз IVB стадии с вовлечением в опухолевый процесс периферических лимфоузлов, желудка, печени, поджелудочной железы, селезенки.

Было сделано общее заключение: в связи с поражением злокачественной опухолью большого количества внутренних органов больная не может быть излечена, противоопухолевая терапия не показана. Родителям было предложено забрать девочку домой и обеспечить ей надлежащий уход.

На первый взгляд резюме специалистов регионального онкологического центра выглядит вполне логично: попытка эрадикации опухоли в столь далеко зашедшей стадии заболевания мало оправдана, и, более того, может ухудшить состояние больной за счет побочных эффектов химио- или радиотерапии.

Хотелось бы сразу заметить, что это только на первый взгляд. Далее события развивались следующим образом. Приговор некурабельности и отказ от активных действий в онкологии всегда крайне тяжело воспринимается родителями ребенка, поэтому ими была предпринята еще одна попытка помочь дочери. Родители девочки привезли ее в клинику гематологии и клинической иммунологии Военно-медицинской академии, где после повторного обследования диагноз лимфоидной опухоли (с некоторыми уточнениями) был подтвержден, также как и далеко зашедшая стадия заболевания. Был поставлен диагноз: диффузная В-крупноклеточная лимфома IVB стадии с поражением желудка, печени, поджелудочной железы и селезенки.

Таким образом, диагноз заболевания в региональном онкологическом центре был верифицирован практически правильно. Однако алгоритм принятия решения и доказательность избранной стратегии ведения больной Д. нуждаются в детальном анализе.

14.2. Парадигма принятия решения в онкологии

Планирование стратегии лечения онкологического больного предполагает выполнение нескольких последовательных действий, без которых выбор адекватного метода лечения пациента представляется проблематичным. Эти действия составляют основное содержание парадигмы принятия решения в онкологии, разработанной экспертами Национального центра исследования и лечения рака (НЦИЛР) и Межнационального центра исследования качества жизни (рис. 72).

ПАРАДИГМА
ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЯ В ОНКОЛОГИИ

1. Определение цели лечения больного
2. Определение метода ее достижения
(метода лечения больного)
3. Идентификация критериев оценки эффективности избранного метода лечения

Рис. 72. *Парадигма принятия решения в онкологии [НЦИЛР, 2001]*

Следует заметить, что принятие решения о выборе вида лечения в клинической практике онколога — отнюдь не простой вопрос. С одной стороны, существует достаточно большой перечень различных вариантов противоопухолевой терапии, с другой — конкретный пациент, для которого необходимо избрать наиболее приемлемую и эффективную про-

грамму лечения. Естественно, возникает вопрос: «Как это сделать, на какую методологию опираться?». Парадигма принятия решения в онкологии предлагает такую методологию.

Итак, первый этап — определение цели лечения больного (рис. 73).

14.2.1. Первый этап — определение цели лечения больного.

Определение цели лечения конкретного больного — одно из абсолютно необходимых требований, которое должно быть выполнено перед тем, как врач приступает к лечению пациента. Формулируя перед собой цель лечения, врач должен учесть и проанализировать большое количество факторов, касающихся как патологического процесса, так и индивидуальных особенностей больного. Примечательно, что при выборе цели лечения больного врач практически лишается возможности оперировать только результатами физикального, лабораторного и инструментального исследований. Ключевую роль в этой процедуре играет личность пациента, т.к. без учета всего спектра индивидуальных особенностей и непосредственного участия больного, а в случае его желания или необходимости и членов его семьи, основная цель лечения его заболевания верифицирована и утверждена быть не может.

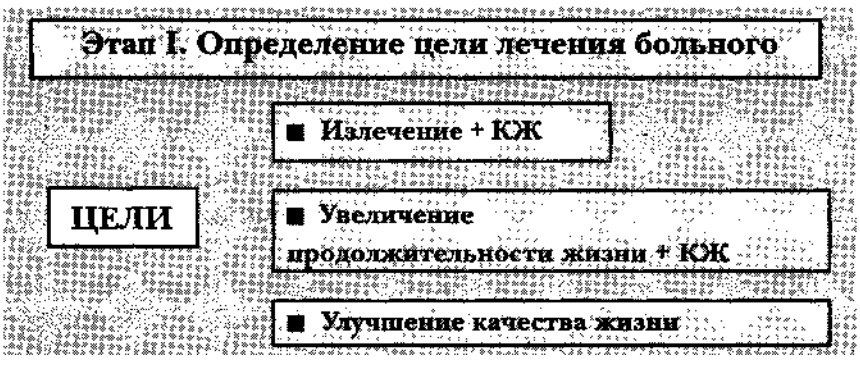


Рис. 73. Первый этап парадигмы принятия решения в онкологии. Определение цели лечения больного [НЦИЛР, 2001]

В онкологии принципиально могут быть выделены следующие цели лечения больного (рис. 73):

- излечение с учетом качества жизни больного после выздоровления;
- увеличение продолжительности жизни больного с учетом ее качества;
- улучшение качества жизни больного.

Естественно, что определение цели лечения больного должно основываться на точном диагнозе заболевания, представлениях о виде опухоли, степени ее распространения, сопутствующей патологии, состоянии органов и систем больного. Важными являются сведения о поле, возрасте больного, а также характеристика спектра нарушений в физическом, психологическом и социальном функционировании пациента, индуцированных болезнью.

Излечение определяют основной целью терапии, как правило, в начальной стадии заболевания, или в генерализованной стадии развития опухоли в случае ее высокой химиочувствительности. При этом второй по значимости задачей считают достижение максимально возможного *качества жизни* больного после выздоровления.

Увеличение продолжительности жизни считают основной целью терапии онкологического больного в случае невозможности его излечения, но при наличии способов временного контроля опухолевой прогрессии. В иерархии терапевтических приоритетов *качество жизни* прожитых лет рассматривают как важнейший компонент для данной категории больных.

Улучшение качества жизни является основной целью лечения онкологического больного в случае отсутствия возможности излечения или увеличения продолжительности его жизни.

Итак, отвечая на вопрос о необходимости идентифицировать цель лечения больного, можно постулировать, что четкое определение цели лечения пациента с наибольшей степенью вероятности ведет к выбору адекватного метода лечения.

14.2.2. Второй этап — определение метода лечения больного

Согласно парадигме принятия решения метод лечения определяется в строгом соответствии с целью лечения больного.

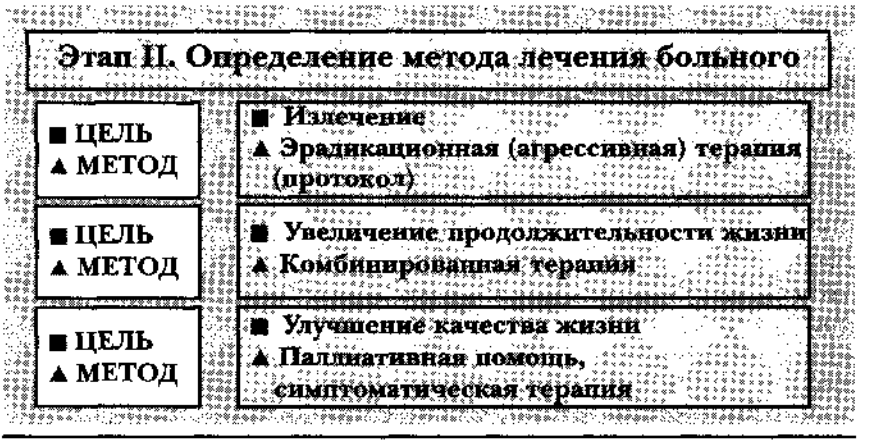


Рис. 74. Второй этап парадигмы принятия решения в онкологии. Определение метода лечения больного [НЦИЛР, 2001]

Если целью является излечение пациента, то, как правило, метод его лечения носит радикальный характер, предполагающий максимально возможную эрадикацию опухоли. Составляющими противоопухолевой терапии при этом могут быть все известные в онкологии подходы к лечению: хирургические, химиотерапевтические, радиологические и др.

Следует обратить внимание на то, что основной принцип лечения в онкологии, т.е. использование международных протоколов, показавших наилучшие результаты в лечении данного вида патологии, остается незыблемым и не находится в каком бы то ни было противоречии с обсуждаемой парадигмой. В ряде случаев у врача есть возможность выбора программы радикальной терапии, обеспечивающей оптимальные показатели качества жизни больного после выздоровления. Однако следует признать, что подобная информация

в настоящее время малодоступна. Этот вопрос сегодня является предметом изучения ряда международных рандомизированных исследований.

Если целью лечения является увеличение продолжительности жизни пациента, то методы терапии должны обеспечить максимально возможный по длительности контроль опухолевой прогрессии. Реализация этой цели представляется весьма сложной, т.к. лечение больных, резистентных к стандартной противоопухолевой терапии, относится к нерешенным проблемам, что означает наличие большого количества походов к лечению при недостаточной эффективности каждого из них. Нередко приходится использовать комбинированные методы лечения: химиотерапию, радиотерапию, оперативное лечение и др. Обязательным при выборе метода лечения, направленного на увеличение продолжительности жизни больного, является решение вопроса о том, как повлияет избранное лечение на показатели качества его жизни.

Улучшение качества жизни — основная цель лечения больных при отсутствии возможности контроля процессов опухолевой прогрессии. Для реализации этой цели существуют программы симптоматической терапии и паллиативной помощи.

Возвращаясь к ситуации с *больной Д.*, можно констатировать, что специалистами регионального онкологического центра были проигнорированы как первый, так и второй этапы парадигмы принятия решения:

- не была определена цель лечения больной,
- отсутствие ясно сформулированной цели лечения привело к отсутствию необходимости избрания метода ее реализации, т.е. выбора программы лечения больной.

Отклонение от жестко детерминированной системы принятия решения в клинической практике могло стоить жизни 18-летней больной *Д.*

В соответствии с парадигмой принятия решения в клинике гематологии и клинической иммунологии Военно-медицинской академии поэтапно были проанализированы возможные подходы к лечению больной *Д.*

I-й этап. Определение цели лечения

Обсуждался вопрос, правильно ли врачами регионального онкологического центра была отвергнута возможность излечения или терапии, направленной на увеличение продолжительности жизни больной.

Для решения этого вопроса был рассчитан Международный прогностический индекс (МПИ), который позволил отнести больную Д. в группу низкого-промежуточного риска.

Это означало, что вероятность получения полной ремиссии у больной Д. составляла 67%, а вероятность достижения 5-летней выживаемости 50%. Эти данные позволили считать абсолютно необоснованным отказ от лечения и явились поводом для выбора терапевтической стратегии, направленной на излечение больной.

II-й этап. Определение метода лечения

Программа противоопухолевой терапии, направленная на излечение больной Д., включала 2 этапа.

1. Оперативное лечение (субтотальная резекция желудка, спленэктомия, частичная резекция левой доли печени и хвоста поджелудочной железы).
2. Химиотерапия — 3 курса CHOP.

Результат лечения: полная ремиссия в течение 5 лет

Хотелось бы обратить внимание на то, что именно обоснованный выбор и точная формулировка цели лечения больной Д. предопределили разработку достаточно сложной программы эрадикации опухоли — обширной операции в сочетании с химиотерапией, завершившейся достижением намеченной цели.

14.2.3. Третий этап — идентификация критериев эффективности избранного метода лечения

Определение критериев эффективности лечения — существенный элемент не только в онкологии, но и в любом разделе клинической медицины. Пожалуй, в онкологии эти критерии обозначены наиболее четко. При этом было бы преувеличением утверждать, что эти критерии являются неотъемлемым элементом клинической практики большинства онкологов.

К общепринятым критериями относят степень ответа опухоли на лечение с известными градациями (полная, частичная ремиссия, стабилизация заболевания и т.д.) и показатели, описывающие выживаемость (общая, безрецидивная выживаемость и т.д.). К новым критериям эффективности лечения в клинической практике могут быть отнесены параметры качества жизни больного.

Идентификация критериев эффективности избранного метода лечения является основным содержанием третьего этапа парадигмы принятия решения. Это связано с тем, что решение врача должно быть ориентировано на проблемы конкретного больного, а не на выбор стратегии лечения какой-либо нозологической формы вообще.

Все разделы парадигмы логично связаны и взаимозависимы. Так, определение критериев оценки эффективности лечения (III этап) зависит от решений, принятых на I и II этапах. В случае идентификации излечения в качестве основной цели терапии, и соответственно, выбора радикальной программы лечения ведущими критериями эффективности будут степень ответа опухоли на лечение и показатели выживаемости, дополнительными — параметры качества жизни.

При определении увеличения продолжительности жизни больного в качестве основной цели лечения и проведении соответствующей этой задаче противоопухолевой терапии критериями эффективности будут степень ответа опухоли на лечение, показатели выживаемости и параметры качества жизни.

Если основной целью лечения является улучшение качества жизни больного и, соответственно, используют программы паллиативной помощи и симптоматической терапии, то ведущими критериями эффективности избранного метода лечения будут показатели качества жизни больного.

Следует обратить внимание на необходимость поэтапной оценки эффективности избранной программы лечения с целью определения ее адекватности для данного пациента. Для этой цели могут быть использованы критерии всех групп в контексте конкретной ситуации. Поэтапная оценка эффективности лечения позволяет получить ценную информацию, позволяющую при необходимости своевременно внести коррективы в лечение.

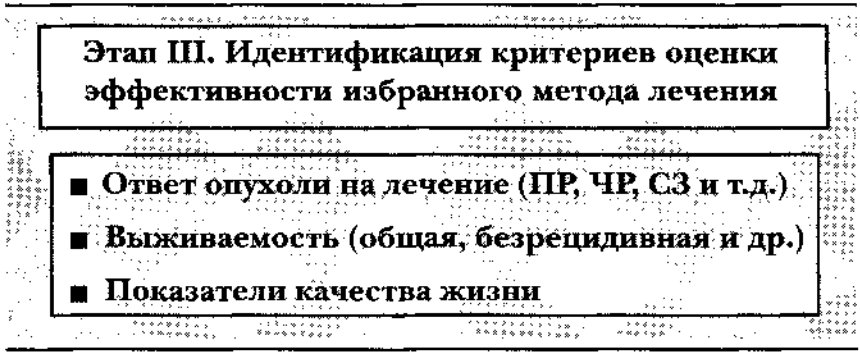


Рис. 75. *Третий этап парадигмы принятия решения в онкологии. Идентификация критериев оценки эффективности избранного метода лечения [НЦИЛР, 2001]*

В заключительном комментарии по поводу истории больной *Д.* целесообразно остановиться на анализе некоторых событий:

- можно предположить, что в соответствии с алгоритмом парадигмы принятия решения в онкологии врачи регионального онкологического центра определили как основную цель лечения больной *Д.* улучшение показателей качества ее жизни, что является содержательным эквивалентом их рекомендации обеспечить больной надлежащий уход;
- определение этой цели было сделано на основании достаточно полного и добросовестного обследования и практически точного диагноза заболевания;
- при идентификации цели лечения специалистами регионального онкологического центра была допущена грубая ошибка, которая могла закончиться трагически для больной и ее родителей;
- причиной ошибки в идентификации цели лечения была неправильная интерпретация результатов диагностического обследования, а также игнорирование ряда принципиальных данных, отражающих индивидуальные особенности больной;
- причиной неправильной интерпретации результатов диагностического обследования было недо-

статочное знакомство с принципами прогностической стратификации больных с лимфоидными опухолями, а также основными положениями доказательной медицины;

- ошибка при определении цели лечения больной Д. привела к необоснованному отказу от противоопухолевой терапии и бездоказательной рекомендации проведения только мероприятий паллиативной помощи.

Таким образом, даже краткий разбор частного случая из онкологической практики позволяет понять, как существенно концепция исследования качества жизни повлияла на один из наиболее сложных разделов клинической медицины.

14.3. Парадигма терапии и паллиативной помощи в онкологии

Модель принятия решения в онкологии является фрагментом общей парадигмы терапии и паллиативной помощи в онкологии, представленной на рисунке 76.

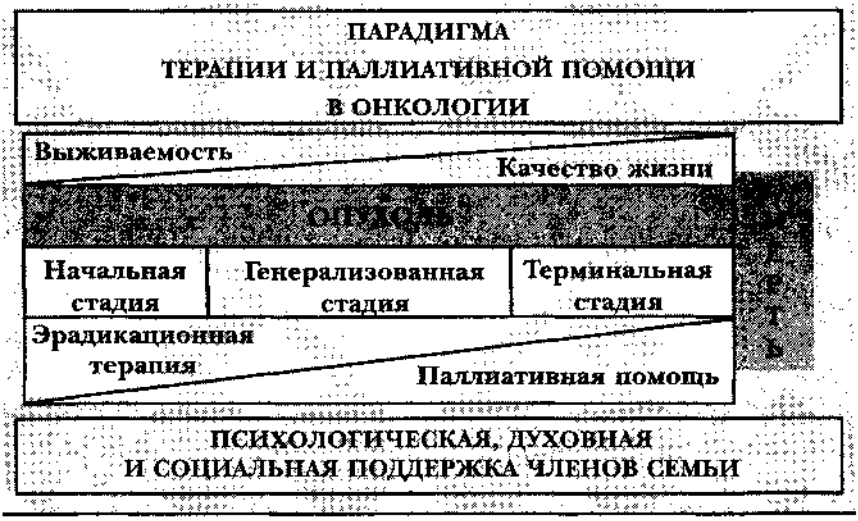


Рис. 76. Парадигма терапии и паллиативной помощи в онкологии [НЦИЛР, МЦИКЖ, 2001]

К основным положениям рассматриваемой модели относятся следующие.

1. Программы лечения в онкологии преследуют три основные цели:

- излечение больного с учетом качества его жизни после выздоровления;
- увеличение продолжительности жизни больного с учетом ее качества;
- улучшение *качества жизни* больного.

2. Удельный вес каждой цели зависит от стадии заболевания, биологии опухоли и индивидуальных особенностей пациента:

- в начальной стадии заболевания основной целью является излечение или увеличение продолжительности жизни пациента методом эрадикации опухоли;
- при генерализации опухоли основной целью является увеличение продолжительности жизни, реже излечение больного, и во всех случаях *улучшение показателей качества жизни* пациента с помощью рационального сочетания методов противоопухолевой терапии и паллиативной помощи;
- в терминальной стадии онкологического заболевания главной целью является обеспечение максимально возможного *качества жизни* больного с помощью программ паллиативной помощи и симптоматической терапии.

3. *Качество жизни* как цель лечения приобретает доминирующее значение в процессе генерализации опухоли и становится главной и единственной задачей в терминальной стадии заболевания.

4. Улучшение *качества жизни* неизлечимого онкологического больного обеспечивается рациональным применением программ паллиативной помощи, направленной на поддержание физического, психологического, духовного и социального функционирования пациента и членов его семьи.

5. Программы паллиативной помощи умирающему больному имеют выраженную профессиональную специфику, тре-

бующую от персонала серьезной медицинской и психологической подготовки.

6. Методы паллиативной медицины (контроль боли, психологическая, духовная, социальная поддержка больного) должны быть включены в программы лечения, начиная с ранних стадий заболевания.

7. Члены семьи пациента нуждаются в психологической, социальной и духовной поддержке в течение всего периода лечения больного, особенно в терминальной стадии заболевания и после его смерти.

Является ли парадигма терапии и паллиативной помощи в онкологии специфичной моделью, применимой только в этом разделе клинической медицины? На этот вопрос можно ответить утвердительно только отчасти, т.к. модель терапии и паллиативной помощи в онкологии является производной от общей парадигмы терапии и паллиативной помощи в клинической медицине.

14.4. Парадигма терапии и паллиативной помощи в клинической медицине

Во всех разделах клинической медицины главной целью, фокусирующей усилия различных структур системы здравоохранения, является больной человек. Независимо от вида заболевания и специальности врачей, принимающих участие в лечении больного, в общей парадигме терапии и паллиативной помощи в клинической медицине могут быть выделены следующие принципиальные цели лечения:

- излечение с учетом качества жизни больного после выздоровления,
- увеличение продолжительности жизни с учетом ее качества,
- улучшение качества жизни.

Существуют три основные модели общей парадигмы терапии и паллиативной помощи в клинической медицине для хронических заболеваний:

I — для заболеваний, ограничивающих продолжительность жизни больного;

II — для заболеваний, не ограничивающих продолжительность жизни больного, с циклическим течением;

III — для заболеваний, не ограничивающих продолжительность жизни больного, с непрерывно прогрессирующим течением.

К основным положениям модели I (рис. 77) относятся следующие:

1. Заболевания, ограничивающие продолжительность жизни пациента в сравнении со среднестатистическими показателями продолжительности жизни в популяции, с циклическим течением, как правило, имеют в своем развитии 4 стадии:

- начальную стадию,
- стадию компенсации,
- стадию декомпенсации,
- терминальную стадию.

2. Цель лечения зависит от вида заболевания, стадии его развития и индивидуальных особенностей пациента:

- в начальной стадии и стадии компенсации заболевания целью является излечение или увеличение продолжительности жизни пациента с учетом показателей *качества его жизни.* Для этого, как правило, используют методы активной терапии и в меньшей степени программы паллиативной помощи;
- в стадии декомпенсации целью терапии является увеличение продолжительности жизни и *улучшение качества жизни* больного. При этом, наряду с методами патогенетической и симптоматической терапии, возрастает удельный вес программ паллиативной помощи;
- в терминальной стадии заболевания основной целью лечения всегда является поддержание *качества жизни* больного на максимально возможном уровне методами симптоматической терапии и паллиативной помощи.

3. *Качество жизни* как цель лечения приобретает доминирующее значение в процессе прогрессирования патологического процесса и становится главной и единственной задачей в терминальной стадии заболевания.

4. Улучшение *качества жизни* неизлечимого больного обеспечивается рациональным применением программ паллиативной помощи, направленной на поддержание физического, психологического, духовного и социального функционирования пациента и членов его семьи.

5. Программы паллиативной помощи умирающему больному имеют выраженную профессиональную специфику, требующую от персонала серьезной медицинской и психологической подготовки.

6. Методы паллиативной помощи (психологической, духовной и социальной поддержки больного) должны быть включены в программы лечения, начиная с ранних стадий заболевания, с интенсификацией по мере прогрессирования патологического процесса.

7. Члены семьи пациента нуждаются в психологической, социальной и духовной поддержке в течение всего периода лечения больного, особенно в терминальной стадии заболевания и после его смерти.

Рис. 77. *Парадигма терапии и паллиативной помощи в клинической медицине (для заболеваний, ограничивающих продолжительность жизни больного) [МЦИКЖ, 2001]*

К основным положениям модели II (рис. 78) относятся следующие:

1. В течение хронических заболеваний, не сокращающих продолжительность жизни больного в сравнении с показателями среднестатистической продолжительности жизни в популяции, с циклическим течением, как правило, можно выделить 3 периода:

- начальный (первая атака заболевания),
- период ремиссии,
- период обострения (рецидив).

Периоды ремиссии и обострений (рецидивов) заболевания неоднократно повторяются в течение жизни больного.

2. Основной целью лечения пациента с хроническим заболеванием, не ограничивающим продолжительность его жизни, с циклическим течением всегда является улучшение показателей качества его жизни.

3. Соотношение методов достижения основной цели лечения хронических заболеваний, не сокращающих продолжительность жизни пациента, с циклическим течением зависит от периода в течении заболевания:

- в начальной стадии (первая атака заболевания) или во время обострения применяют методы активной патогенетической и симптоматической терапии в сочетании с программой паллиативной помощи (ПП);
- в периоде ремиссии используют программы паллиативной помощи, это положение особенно актуально для пациентов, у которых заболевание сопровождается инвалидизацией.

4. *Качество жизни* как главная цель лечения приобретает доминирующее значение для пациентов, у которых развитие заболевания сопровождается формированием инвалидизации.

5. Улучшение *качества жизни* больного обеспечивается рациональным сочетанием программ патогенетической, симптоматической терапии и паллиативной помощи, ориентированных на особенности течения патологического процесса,

период заболевания и индивидуальный спектр проблем пациента и членов его семьи.

6. Методы паллиативной помощи (психологической, духовной и социальной поддержки больного и членов его семьи) должны быть включены в программы лечения, начиная с ранних стадий заболевания, с их интенсификацией по мере прогрессирования инвалидизации пациента.

7. Основными критериями оценки эффективности терапии и паллиативной помощи при хронических заболеваниях, не сокращающих продолжительность жизни пациента, с циклическим течением являются показатели качества жизни больного.

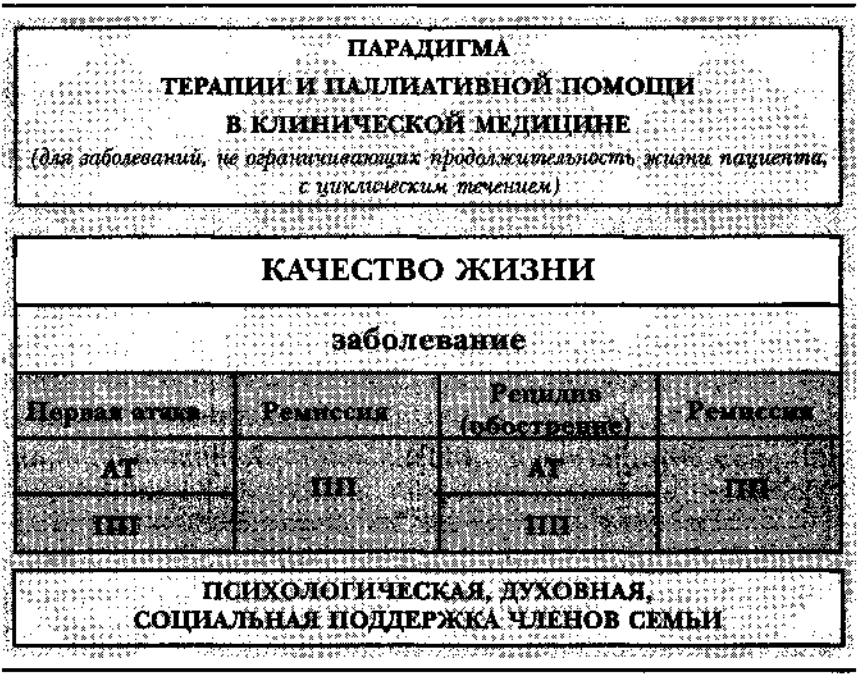


Рис. 78. *Парадигма терапии и паллиативной помощи в клинической медицине (для заболеваний, не ограничивающих продолжительность жизни больного, с циклическим течением) [МЦИКЖ, 2001]*

К основным положениям модели III (рис. 79) относятся следующие:

1. В течение хронических заболеваний, не сокращающих продолжительность жизни больного, с непрерывно прогрессирующим течением, как правило, невозможно выделить периоды ремиссии. В зависимости от ряда факторов заболевание имеет медленно или быстропрогрессирующее течение.

2. Целью лечения пациента с хроническим заболеванием, не ограничивающим продолжительность его жизни, с непрерывно прогрессирующим течением всегда является *улучшение показателей качества его жизни.*

3. Соотношение методов лечения хронических заболеваний, не сокращающих продолжительность жизни пациента, с непрерывно прогрессирующим течением зависит от клинической картины болезни и индивидуальных особенностей пациента. Применяют широкий арсенал методов активной патогенетической и симптоматической терапии, а также программы поддерживающей и заместительной терапии. Характерно то, что больные нуждаются в проведении постоянной терапии. Паллиативная помощь актуальна для всех больных, особенно для пациентов, у которых заболевание сопровождается инвалидизацией.

4. *Качество жизни* как цель лечения имеет доминирующее значение в течение всего периода развития заболевания, особенно в случае формирования инвалидизации больного.

5. Улучшение *качества жизни* больного обеспечивается рациональным сочетанием программ патогенетической, симптоматической терапии и паллиативной помощи, ориентированных на особенности течения патологического процесса и индивидуальный спектр проблем пациента и членов его семьи.

6. Методы паллиативной помощи (психологической, духовной и социальной поддержки больного и членов его семьи) должны быть включены в программы лечения в дебюте заболевания, с их интенсификацией по мере формирования и прогрессирования инвалидизации пациента.

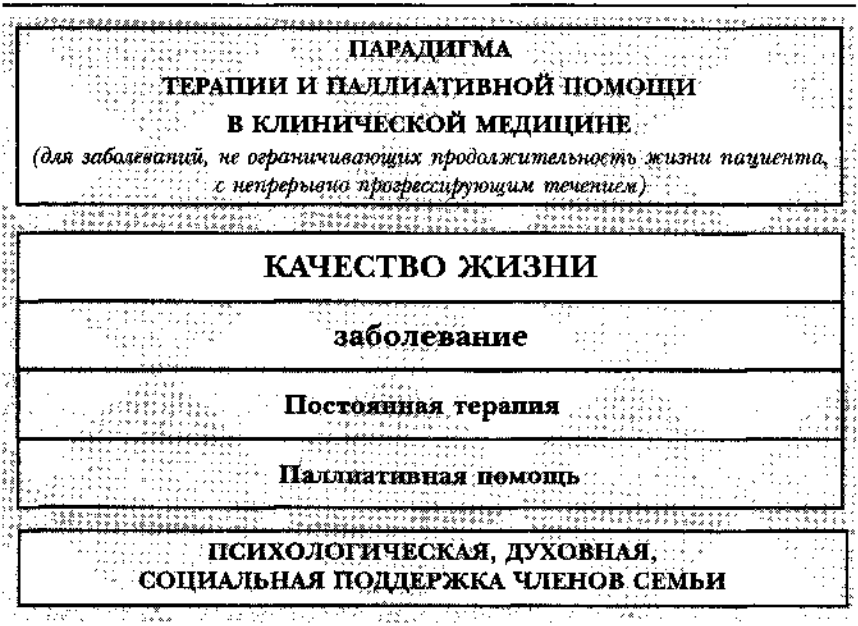


Рис. 79. *Парадигма терапии и паллиативной помощи в клинической медицине (для заболеваний, не ограничивающих продолжительность жизни больного, с непрерывно прогрессирующим течением) [МЦИКЖ, 2001]*

7. К основным критериям оценки эффективности терапии и паллиативной помощи при хронических заболеваниях, не сокращающих продолжительность жизни пациента, с непрерывно прогрессирующим течением относятся показатели качества жизни больного.

Таким образом, проделав путь от частной модели принятия решения в онкологии к общей парадигме терапии и паллиативной помощи в клинической медицине, мы убедились в том, что качество жизни действительно является квинтэссенцией в системе приоритетов современного здравоохранения.

В любом разделе науки появление новых понятий и концепции приводит к естественному пересмотру базовых положений, лежавших в основе сложившегося традиционного мировоззрения. Медицина относится к исключительно консервативным наукам, претерпевающим в настоящее время трудный

переходный период с явными признаками сильных противоречий между архаичными описательными методами исследования больного и феноменально сложными молекулярными и компьютерными технологиями, физический и биологический смысл которых едва ли доступен для понимания клинициста. Под мощным и все более нарастающим информационным и технологическим натиском, создающим предпосылки к размыванию четких и ясных приоритетов в клинической медицине, представляется исключительно важным сохранить структурно-логическую модель отношений больного и врача, а также не утратить направление основного вектора усилий институтов здравоохранения и всех структур общества, ответственных за судьбу больного человека. Решение этой непростой задачи становится в значительной степени возможным благодаря концепции исследования качества жизни, позволившей разработать новую парадигму в клинической медицине, определяющую стратегию развития клинической практики и клинических исследований на многие годы вперед.

Заключение

Создание концепции исследования качества жизни явилось закономерным итогом мировоззренческой эволюции международного медицинского сообщества.

К одной из причин, способствовавших возникновению и развитию данного направления, следует отнести осознание феномена недостаточной осведомленности врача о состоянии пациента, неполное и нередко искаженное представление о «внутренней картине болезни». Некоторый физиологический уклон в оценке состояния больного, базирующийся исключительно на данных лабораторных и инструментальных исследований, перестал удовлетворять многих специалистов. В ряде работ было показано существенное расхождение оценки врача и больного в отношении характера и степени нарушения ключевых функций пациента: физической, психологической, социальной и духовной. Достаточно точно интерпретируя патофизиологические реакции, характерные для того или иного заболевания, врач, вооруженный технологиями XXI века, оказался не в состоянии воспроизвести многоплановые события, касающиеся личности больного. Таким образом, в начале третьего тысячелетия вновь приобрела актуальность известная тема болезни и больного. На первый взгляд разделение этих двух понятий является искусственным. Однако при более детальном рассмотрении становится очевидным глубокий смысл формулы «лечить не болезнь, но больного» и мудрость автора этого постулата. Каждый врач еще на студенческой скамье знакомится с этим принципом, но многие ли специалисты используют его в своей врачебной практике?

Итак, чтобы успешно лечить больного, необходимо знать все о заболевании, т.е. поставить правильный диагноз болезни, пользуясь известными клиническими приемами. Заметим! Диагноз заболевания! А как же быть с больным? Ведь каждый пациент уникален: его физический, психологический, духовный и социальный профиль индивидуален. Тем не менее, диагноз болезни: рак легкого, острый лейкоз, ревматоидный артрит, сахарный диабет и т.д., — звучит безличностно, т.е. безотносительно к конкретному индивидууму. В этом

несложно усмотреть некое противоречие. Сахарным диабетом могут болеть юноша и девушка, ребенок и пожилой человек, министр и безработный, житель Юга и Крайнего Севера и т.д. У всех этих людей диагноз болезни будет иметь одну и ту же формулировку: сахарный диабет. С помощью только диагноза, обобщающего по существу в формальном виде типичные патофизиологические события, симптомы и синдромы, характерные для данного вида патологии, мы не в состоянии что-либо сказать о больном. Это заключение на первый взгляд представляется неожиданным, но тем не менее это так. Однако лечить мы должны больного. Хорошо известно, что как характер течения заболевания, так и ответ на лечение во многом зависят от индивидуальных особенностей пациента: его физиологии, психологии, духовных и религиозных убеждений, социального статуса. Какие же представления о личности больного имеет врач до начала лечения? Какой методологией пользуется он для получения информации об индивидуальном профиле пациента, нарушениях в его физическом, психологическом, духовном и социальном мире, вызванных болезнью? Сложно однозначно ответить на эти вопросы. При этом следует полагать, что вряд ли возникнут возражения по поводу утверждения о том, что врач любой специальности нуждается в создании полной картины болезни применительно к конкретному пациенту, в точной характеристике нарушений, возникающих вследствие развития заболевания, а также определении их динамики на фоне проводимого лечения. Почему же столь очевидное утверждение длительное время не могло быть реализовано в клинической практике и клинических исследованиях?

Основным сдерживающим фактором было отсутствие адекватной методологии, позволяющей измерить и оценить параметры физического, психологического и социального функционирования пациента. Разработка концепции исследования качества жизни позволила решить задачу исключительной важности — сформировать базовую методологию, включающую большой арсенал подходов для глубокого и всестороннего изучения больного. Принципы и методы в исследования качества жизни достаточно сложны и требуют специальной подготовки. Не случайно в странах с высоким уров-

нем экономического развития темой исследования качества жизни занимаются эксперты, получившие соответствующее образование.

Таким образом, ключевым вопросом при проведении изучения качества жизни является методология. До последнего времени в России не было изданий, посвященных вопросам методологии оценки качества жизни. Это обстоятельство побудило экспертов Межнационального центра исследования качества жизни подготовить руководство по исследованию качества жизни в медицине для врачей, социологов, психологов и других специалистов, занимающихся данной темой. В руководстве использованы данные зарубежных авторов и результаты собственных исследований, представлена широкая палитра примеров исследования качества жизни в различных разделах медицины, даны фундаментальные основы методологии изучения качества жизни.

XX век практически полностью был посвящен вопросам детального исследования природы *заболеваний*. Успехи, достигнутые благодаря разработке и внедрению новых биологических и медицинских технологий, не вызывают сомнений. Сегодня происхождение и принципы лечения многих болезней рассматриваются на уровне генома человека. В конце прошлого столетия дошла очередь и до *больного*. Убеждает в этом рождение и быстрая эволюция концепции исследования качества жизни, отражающей новый взгляд на клиническую практику и клинические исследования. Принципиальным в новой парадигме является положение, постулирующее личность больного как главный объект внимания общества на всех этапах реализации программы медицинской помощи. Личность, обладающую индивидуальными физическими, психологическими, духовными и социальными функциями, каждая из которых должна быть изучена, интерпретирована и поддержана во время лечения.

Концепция исследования качества жизни динамично развивается, расширяются сферы ее применения, увеличивается круг отечественных и зарубежных специалистов, участвующих в научных программах Межнационального центра исследования качества жизни. Под эгидой МЦИКЖ проведены первые в России популяционные исследования качества жиз-

ни населения, продолжаются исследования по определению популяционных характеристик качества жизни для больных неходжкинскими лимфомами, лимфогранулематозом, миеломой, анемиями различного генеза, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки, хроническими гепатитами и др.; получены уникальные данные о качестве жизни больных рассеянным склерозом после трансплантации стволовых кроветворных клеток, имеющие мировой приоритет. В рамках Центра создан банк данных, включающий информацию об инструментах исследования качества жизни на русском языке, прошедших все необходимые этапы психометрического тестирования, допущенных для использования на территории России. Сегодня МЦИКЖ координирует большинство национальных образовательных и научных программ по вопросам исследования качества жизни, оказывая методическую помощь специалистам более чем в 30 городах России.

Прекрасные традиции классической отечественной медицинской школы — с одной стороны, мощная современная теоретическая и методологическая база — с другой, эффективное сотрудничество с экспертами Европы и США — с третьей, позволяют полагать, что концепция исследования качества жизни будет иметь успешное развитие и большое будущее в России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). — М.: «Ньюдиамед», 2000. — 80 с.

2. Борисов А.И., Борисова А.А. О контроле качества медицинской помощи // Здравоохранение Российской Федерации. — 1997. — Т. 3. — С. 20–21.

3. Голубков Е.П. Основы маркетинга. — М.: «Финпресс», 1999. — 596 с.

4. Кобалава Ж.Д., Школьникова Е.Э., Моисеев В.С. Особенности качества жизни у пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертонией // Кардиология. — 1999. — Т. 39, № 10. — С. 27–31.

5. Лупанов В.П.. Методы объективной оценки результатов баллонной ангиопластики коронарных артерий // Терапевтический архив. — 1998. — Т. 70, № 4. — С. 74–80.

6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. — М.: «Медпрактика», 1996. — 784 с.

7. Недошивин А.О., Петрова Н.Н., Кутузова А.Э., Перепеч Н.Б. Качество жизни больных с хронической сердечной недостаточностью. Эффект лечения милдронатом // Терапевтический архив. — 1999. — № 8. — С. 10–12.

8. Новик А. А., Денисов Н.Л., Ионова Т.И. и др. Качество жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Исследование качества жизни в медицине (материалы конференции). — СПб., 2000. — С. 97–98.

9. Новик А. А., Денисов Н.Л., Ионова Т.И. и др. Сравнение качества жизни больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от степени тяжести состояния // «Гастро–2000» (материалы конференции). — СПб., 2000. — С. 429.

10. Новик А.А., Богданов А.Н. Оценка качества жизни при миелотрансплантации // Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. — СПб.: ВМА, 2001. — С. 126–140.

11. Новик А.А., Богданов А.Н. Принципы трансплантации костного мозга и стволовых клеток периферической крови. — СПб.: ВМА, 2001. — 167 с.

12. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. — СПб.: «Элби», 1999. — 140 с.

13. Новик А.А., Ионова Т.И., Шемеровская Т.Г. и др. Динамика показателей качества жизни больных ревматоидным артритом в процессе лечения // Научно-практическая ревматология. — 2001. — Т. 3. — С. 81.

14. Новик А.А., Ионова Т.И., Шемеровская Т.Г. и др. Качество жизни больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология. — 2001. — Т. 3. — С. 81.

15. Ольхин В.А., Олейникова Л.Г., Колпаков Е.В. и др. Качество жизни и выживаемость больных с имплантированным электрокардиостимулятором (результаты длительного наблюдения) // Терапевтический архив. — 1996. — Т. 9. — С. 55–59.

16. Переводчикова Н. И. Обеспечение качества жизни больных в процессе противоопухолевой химиотерапии (лекция) // Терапевтический архив. — 1996. — Т. 10. — С. 37–41.

17. Рабочая книга социолога. — М.: Наука, 1976. — 307 с.

18. Сенкевич Н.Ю., Белевский А.С. Качество жизни — предмет научных исследований в пульмонологии // Терапевтический архив. — 2000. — Т. 3. — С. 36–41.

19. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: «Гэотар Медицина», 2000. — 160 с.

20. Скоромец Н.М., Чернова Т.В., Елфимов П.В., Бородина З.И. Результаты анкетирования пациентов врача общей практики // Здравоохранение Российской Федерации. — 1997. — Т. 3. — С. 21–22.

21. Социальная сфера Санкт-Петербурга и Ленинградской области. — СПб: Петербургкомстат, 1998. — 125 с.

22. Хадзегова А.Б., Айвазян Т.А., Померанцев В.П. и др. Влияние темпов реабилитации на психологический статус и качество жизни больных инфарктом миокарда // Терапевтический архив. — 1997. — Т. 69, № 11. — С. 62–65.

23. Хвещук П.Ф., Рудакова А.В. Формуляр лекарственных средств: методология разработки. — СПб.: ВМА, 2002. — 183 с.

24. Чернова Т.В. Влияние социально-гигиенических факторов и качества медицинского обслуживания на возникновение и развитие сердечно-сосудистых заболеваний // Здравоохранение Российской Федерации. — 1997. — Т. 3. — С. 22–23.

25. Чучалин А.Г., Медников Б.Л., Белевский А.С. и др. Бронхиальная астма. Руководство для врачей (формулярная система) // Аллергология. — 1999. — Прил. 1. — С. 25–30.

26. Чучалин А.Г., Сенкевич Н.Ю. Качество жизни больных: влияние бронхиальной астмы и аллергического ринита // Терапевтический архив. — 1998. — Т. 9. — С. 53–57.

27. Шевченко Ю.А. Качество жизни в кардиологии // Вестник РВМА. — 2000. — Т. 9. — С. 5–15.

28. Aaronson N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues // Control Clin. Trials. — 1989. — Vol. 10. — P. 195–208.

29. Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S., Sprangers M. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology // Int. J. Ment. Health. — 1994. — Vol. 23. — P. 75–96.

30. Andrews F.M., Withey S.B. Social Indicators of well-being: Americans Perceptions of Life Quality. — New-York: Plenum Press, 1976. — 220 p.

31. Austin J.K., Smith M.S., Risinger M.W., McNelis A.M. Childhood epilepsy and asthma: comparison of quality of life // Epilepsia. — 1994. — Vol. 35, №3. — P. 608–615.

32. Baker F., Intagliata J. Quality of life in the evaluation of community support systems // Evaluat. Progr. Plann. — 1982. — Vol. 5. — P. 69–79.

33. Bartman B.A., Rosen M.J., Bradham D.D et al. Relationship berween health status and utility measures in older clauducants // Qual. Life Res. — 1998. — Vol. 7. — P. 67–73.

34. Bell M.J., Bombardier C., Tugwell P. Measurement of functional status, quality of life, and utility in rheumatoid arthritis // Arthritis and Rheumatism. — 1990. — Vol. 33, №4. — P. 591–600.

35. Bjorner J.B., Thunedborg K., Kristensen T.S. et al. The Danish SF–36 Health Survey: translation and preliminary validity studies // J. Clin. Epidemiol. — 1998. — Vol. 51, №11. — P. 991–999.

36. Boekhorst P.A., Schipperus M.R., Samijn J.P. et al. Total Body Irradiation(TBI) and high-dose chemotherapy in multiple sclerosis (MS) using rigorously T-cell depleted marrow drafts // Blood. — 2001. — Vol. 98, №11. — Part 1. — P. 688.

37. Bone M.R. International efforts to measure health expectancy // J. Epidemiol. and Community Health. — 1992. — Vol. 46. — P. 555–558.

38. Bonomi A.E., Cella D.F., Hahn E.A. et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Quality of Life Measurement System // Qual. Life Res. — 1996. — Vol. 5. — P. 1–12.

39. Borgaonkar E., Irvine E.J. Quality of life measurement in gastrointestinal and liver disorders // Gut. — 2000. — Vol. 47, №3. — P. 444–454.

40. Boulay F.M., David P.P., Bourassa M.G. Strategies for improving the work status of patients after coronary artery bypass surgery // Circulation. — 1982. — Vol. 66, Suppl. 3. — P. 43–49.

41. Bousquet J., Burtin B., Chicoye A., Richard A. From genetics to quality of life // The optimal treatment and management of asthma. — Ed. Chanez P., Bousquet J., Mishel F.B., Godard P. — Seattle, 1996. — P. 215–218.

42. Bowling A. Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales. — Buckingham: Open University Press, 1996. — 208 p.

43. Bowling A. Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales. — Open University Press: Philadelphia, 1996. — 374 p.

44. Bowling A. Measuring Health: a review of quality of life measurement scales // 2nd edition. — Open University Press: Philadelphia, 1997. — 160 p.

45. Bruil J., Maes S., Le Coq L., Boeke J. The development of the How Are You? (HAY), a quality of life questionnaire for children with a chronic illness // Quality of Life News Letter. — 1997. — Vol. 3. — P. 9.

46. Budd G.T. Palliative chemotherapy of adult soft tissue sarcomas // Semin. Oncol. — 1995. — Vol. 22, Suppl. 3. — P. 30–34.

47. Bullinger M., Alonso J., Apolone G. et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: The International Quality of Life Assessment Project approach // J. Clin. Epidemiol. — 1998. — Vol. 51, №11. — P. 913–923.

48. Bullinger M., Power M.J., Aaronson N.K. et al. Creating and evaluating cross-cultural Instruments // Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. 2nd edition. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. — P. 659–668.

49. Bullinger M., Ravens-Sieberer U. Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content analytical results // Qual. Life Res. — 1998. — Vol. 7, №5. — P. 399–407.

50. Burt R.K., Cohen B.A., Oyama Y. et al. Immune suppressive therapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation arrests active CNS inflammation but not axonal atrophy in patients with severe disability and progressive multiple sclerosis // Blood. — 2001. — Vol. 98, №11. — Part 1. — P. 687.

51. Caine N., Harrison S.C.W., Sharples L.D. et al. Prospective study of quality of life before and after coronary artery bypass grafting // BMJ. — 1991. — Vol. 302, №2. — P. 511–516.

52. Campbell D.T., Fiske D.W. Convergent and discriminant validation by the multitrait multimethod matrix // Psychological Bulletin. — 1959. — Vol. 56. — P. 81–105.

53. Cella D.F. Manuel: Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) // Scales. — NY. — 1992.

54. Cella D.F., Dineen K., Arnason B. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument // Neurology. — 1996. — Vol. 47. — P. 179–193.

55. Cella D.F., Fairclough D., Bonomi P. et al. Quality of life in advance non-small cell lung cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592 // Proc. ASCO. — 1997. — P. 100–110.

56. Coates A.S. Quality of life and supportive care // Support Care Cancer. — Vol. 5. — P. 435–438.

57. Coates A.S., Byrne M., Bishop J.F. et al. Intermittent vs. continuous chemotherapy for breast cancer // N. Engl. J. Med. — 1988. — Vol. 318. — P. 1468.

58. Coates A.S., Gebski V., Bishop J.F. et al. Improving the quality of life in advanced breast cancer. A comparison of

continuous and intermittent treatment strategies // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 1490–1495.

59. Coates A.S., Gebski V., Signorini D. et al. For the Australian New Zealand Breast Cancer Trials Group. Prognostic value of quality of life scores during chemotherapy for advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10. — P. 1833–1838.

60. Coates A.S., Gebski V., Signorini D. et al. Prognostic value of quality-of-life scores during chemotherapy for advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. — 1992. — №10. — P. 1833–1838.

61. Coates A.S., Porzsolt F., Osoba D. Quality of life in oncology practice: prognostic value of EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced malignancy // Eur. J. Cancer. — 1997. — Vol. 33. — P. 1025–1030.

62. Cohen L., Littlefield C., Kelly P. et al. Predictors of quality of life and adjustment after lung transplantation // Chest. — 1998. — Vol. 113. — P. 633–644.

63. Cohen S.B., Woolley J.M., Dallas W.W.C. et al. IL1-ra improves health-related quality of life as measured by the health assessment questionnaire // Arthritis and Rheumatism Suppl. — 2000. — Vol. 9. — P. 744.

64. Colman S.S., Rothermich B.A., Rowland C.R. et al. Application of the extended methodology among migraineurs: results from a clinical trial // Qual. Life Res. — 2000. — Vol. 9, №3. — P. 258.

65. Cornell C.E., Raczynski J.M., Oberman A. Quality of life after coronary revascularization procedures // Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. 2nd Ed., Eds. Spilker B. — Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996. — P. 865–882.

66. Cossutta R., Masserini A.B., Colombelli P. et al. Evaluation of quality of life in patients with systemic sclerosis by the SF–36 questionnaire // Arthritis and Rheumatism. — 2000. — Vol. 9., Suppl. — P. 776.

67. Cost-effectiveness in health and medicine / Ed. Gold M.R., Siegel J.E., Russel L.B., Weinstein M.C. — Oxford University Press: New York, Oxford, 1996. — 425 p.

68. Cronbach L.J. Coefficient alpha and the internal structure of tests // Psychometrica. — 1951. — Vol. 16, №3. — P. 297–334.

69. Curran D., Fayers P., Molenberghs G., Machin D. Analysis of incomplete quality of life data in clinical trials // Qual. Life

Assessment in Clinical Trials. Ed. M.J. Staquet. Oxford University Press: Oxford, New York, Tokyo, 1998. P. 249–280.

70. Dancey J., Zee B., Osoba D. Quality of life scores: an independent prognostic variable in a general population of cancer patients receiving chemotherapy // Can. Med. Assoc. J. 1996. — №10. — P. 225–230.

71. Deustman N.N., Moser M.T. Measurement and effects on quality of life in diabetes type II under three treatment groups // QuaL Res. — 1997. — Vol. 6, № 7–8. — P. 691–692.

72. Douzdjian V., Ferrara D., Silvestri G. Treatment strategies for insulin-dependent diabetiscs with ESRD: A cost-effectiveness decision analysis model // Am. J. of Kidney Disease. 1998. Vol. 31, №5. — P. 794–802.

73. Ehrlich G. E. Social, economic, psychological, and sexual outcomes in rheumatoid arthritis // The American Journal of Medicine. — 1983. — Vol. 30. — P. 27–34.

74. Engblom E., Hamalainen H., Lind J. et al. Quality of life during rehabilitation after coronary artery bypass surgery // Qual. Life Res. — 1992. — Vol. 1. — P. 167–175.

75. Engstorm C.-P., Persson L.O., Larsson S. et al. Long-term effects of a pulmonary rehabilitation programme in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled study // Scand. J. Rehab. Med. — 1999. Vol. 31. P. 207–213.

76. Erickson P. Modeling health-related quality of life: The bridge between psychometric and utility-based measures // J. of the National Cancer Institute. Monograph 20, 1996. P. 17–22.

77. Fairclough D. Method of analysis for longitudinal studies of health-related quality of life // Quality of Life Assessment in Clinical Trials. — Oxford University Press: Oxford, New York, Tokyo, 1998. — P. 227–247.

78. Fassas A., Passweg J., Anagnostopoulos A. et al. Hemopoetic stem cell transplantation for multiple sclerosis // Bone Marrow Transplantation. — 2001. –Vol. 27, Suppl. 1. P. 4.

79. Fawzy F.I., Fawzy N.W., Hyun C.S. et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping and affective state of recurrence and survival 6 years later // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — Vol. 50. –P. 681–689.

80. Fayers P., Aarson N., Bjordal K., Sullivan M. QLQ C-30 Scoring Manual / EORTC Study Group on Quality of Life. — Brussels, 1995. — 50 p.

81. Feeny D. Evaluation of HRQOL in special populations: children. Abstracts Issue 7th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research // Qual. Life Research. — 2000. — Vol. 9, №. 3. — P. 246.

82. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. et al. The American College of Rheumatology core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials // Arthritis and Rheumatism. — 1993. — Vol. 36. — P. 729–739.

83. Finnerty J.P., Keeping I., Bullough I., Jones J. The effectiveness of outpatient pulmonary rehabilitation in chronic lung disease // Chest. — 2001. — Vol. 119, №. 6. — P. 1927–1940.

84. Fraser C.S.A., Dobbs H.J., Ebbs S.R. et al. Combination or mild single agent chemotherapy for advanced breast cancer? CMF vs. epirubicin measuring quality of life // Br. J. Cancer. — 1993. — Vol. 67. — P. 402–406.

85. French D.J., Carroll A., Christie M.J. Health-related quality of life in Australian children with asthma: lessons for the cross-cultural use of quality of life instruments // Qual. Life Research. — 1998. — Vol. 7, №5. — P. 409–419.

86. Gandek B., Ware J. Methods for validating and norming translations of health status questionnaires: The IQOLA Project approach // J. Clin. Epidemiol. — 1998. — Vol. 51, № 11. — P. 953–959.

87. Ganz P.A., Lee J.J., Siau J. Quality of life assessment. An independent prognostic variable for survival in lung cancer // Cancer. — 1991. — Vol. 67. — P. 3131–3136.

88. Gelber R.D., Godhirrsch A., Cole B.F. et al. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) Analysis of Adjuvant Radiation Therapy and Chemotherapy for resectable rectal cancer // J. of the National Cancer Institute. — 1996. — Vol. 88, №15. — P. 1039–1045.

89. Gilliss C.L., Gortner S.R., Hauck W.W. et al. A randomized clinical trial of nursing care for recovery from cardiac surgery // Heart Lung. — 1993. — Vol. 22. — P. 125–133.

90. Glise H, Hallerback B, Wiklund I. Quality of Life: a reflection of symptoms and concerns // Scand. J. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 221, Suppl. — P. 14–17.

91. Greenberg G.R., Feagan B.G., Martin F. et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group // The New England Journal of Medicine. — 1994. — Vol. 331, №1. — P. 836–841.

92. Guillemin F., Challier B., Urlacher F. et al. Quality of life in ankylosing spondylitis: validation of the Ankylosing Spondylitis Arthritis Impact Measurement Scales 2, a Modified Arthritis Impact Measurement Scales questionnaire // Arthritis Care and Research. — 1999. — Vol. 12, №3. — P. 157–163.

93. Guillemin F., Coste J., Pouchot J., et al. The AIMS2-SF // Arthritis and Rheumatism. — 1997. — Vol. 40, №7. — P. 1267–1274.

94. Guyatt G.H., Berman L.B., Townsend M. et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease // Thorax. — 1987. — Vol. 42. — P. 773–778.

95. Hagell P., Sandlund B. Patients' self-assessment of disease and symptom severity in Parkinson's disease // Qual. life Res. — 2000. — Vol. 9, №3. — P. 285.

96. Hayabuchi N., Jingu K., Miyoshi M. et al. Radiotherapy and chemotherapy in stage I and II non-Hodgkin's lymphomas of Waldeyer's ring // J. Jpn. Soc. Cancer Ther. — 1990. — Vol. 25. — P. 1428 –1436.

97. Hicks I.E., Lambert M.H., Gerber L.H. et al. Functional outcome update in patients with soft tissue sarcoma undergoing wide local excision and radiation (abstract) // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 1985. — Vol. 66. — P. 543.

98. Hyland M. Antiasthma drugs: quality of life rating scales and sensitivity to longitudinal changes // PharmacoEconomics. — 1994. — Vol. 6. — P. 325–329.

99. Hyland M.E., Crocker G.R. Validation of an asthma quality of life dairy in a clinical trials // Thorax. — 1995. — Vol. 50. — P. 724–730.

100. Ingham J., Portenoy R.K. The measurement of pain and other symptoms / Doyle D., Hanks G.W.C., McDonald N. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 2nd ed. — Oxford University Press, 1998. — P. 203–213.

101. Jacoby A. Epilepsy and the quality of everyday life: findings from a study of people with well-controlled epilepsy // Soc. Sci. Med. — 1992. — Vol. 43, №6. — P. 657–666.

102. Jacox A., Carr D.B., Payne R. et al. Management of Cancer Pain. Clinical Practice Guideline № 9 // Rockville: Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994. — Publications № 94–0592.

103. Jensen MP, Karoly P. Measurement of Cancer pain Via Patient Self-Report / Current and Emerging issues in Cancer Pain: Research and Practice. Eds. Chapman C.R., Foley K.. — Lippincott-Raven, 1993. — P. 200–230.

104. Jerkeman M., Kaasa S., Kvaloy S. et al. Health-related quality of life, as assessed by the EORTC QLQ — C30 (v 1.0), in patients with aggressive lymphomas treated with CHOP or MACOP-B in a multicentre randomized trial by the Nordic Lymphoma Group // Ann. Oncol. — 1998. — Vol. 9., Suppl. 4. — Abstr. 5190.

105. Joly F., Henry-Amar M., Arveux P. et al. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case control study // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14, №9. — P. 2444–2453.

106. Juniper E.F. Quality-of-life considerations in the treatment of asthma / Quality of life assessment. Disease States. Ed. Kluwer W. — Auskland, New Zealand, 1999. — P. 69–86.

107. Juniper E.F., Guyatt G.H., Willan A., Griffith L.E. Determining a minimal change in a disease-specific quality of life questionnaire // J. Clin. Epidemiol. — 1994. — Vol. 47, №1. — P. 81–87.

108. Kaasa S., Mastekaasa A., Lund E. Prognostic factors for patients with inoperable non-small lung cancer, limited disease. The importance of patients' subjective experience of disease and psychosocial well-being. // Radiother. Oncol. — 1989. — Vol.15. — P. 235 — 242.

109. Kashyap J., Passweg J., Fassas A. et al. Conditioning regimen intensity and transplant related mortality in patients treated for autoimmune diseases by autologous stem cell transplantation // Bone Marrow Transplantation. — 2001. –Vol. 27, Suppl. 1. — P. 4.

110. Kazis L.E., Anderson J.J., Meenar R.F. Effect sizes for interpreting changes in health status // Medicine Care. — 1989. — Vol. 27, Suppl. — P. 178–189.

111. Kind P. Measuring quality of life in children / Assessment of Quality of Life in Childhood Asthma. Eds. Christie M., French D. — Harwood Academic Publishers, Switzerland, 1994. — P. 107–117.

112. Kvien T.K., Kaasa S., Smedstad L.M. Performance of the Norwegian SF–36 health survey in patients with rheumatoid arthritis II. A comparison of the SF–36 with Disease-Specific Measures // J. Clin. Epidemiol. — 1998. — Vol. 11. — P. 1077–1086.

113. Landgraf J.M., Abetz L.N. Measuring health outcomes in pediatric populations: issues in psychometric and application / *Quality of Life and Pharmacoeconomics in clinical trials. 2nd Ed.*, Eds. Spilker B. — Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996. — P. 793–802.

114. Landgraf J.M., Abetz L., Ware J.E. The Child Health Questionnaire (CHQ). A User's Manual / 2nd printing. — Boston, MA: Health Act, 1999. — 552 p.

115. Leplege A., Ecosse E., Verdier A., Perneger T. The French SF–36 Health Survey: Translation, Cultural Adaptation and Preliminary Psychometric Evaluation // J. Clin. Epidemiol. — 1998. — Vol. 51, N. 11. — P. 1013–1023.

116. Lerner D. J., Amick III B. C., Malspeis S. et al. The angina-related limitations at work questionnaire // Qual. Life Res. — 1998. — Vol. 7. — P. 23–32.

117. Limbos M.M., Joyse D.P., Chan C.K.N., Kesten S. Psychological functioning and quality of life in lung transplant candidates and recipients // Chest. — 2000. — Vol. 118, №2. — P. 142–155.

118. Lopez-Vivancos J., Casellas F., Badia X. et al. Validation of the Spanish version of the inflammatory bowel disease questionnaire on ulcerative colitis and Crohn's disease // Digestion. — 1999. — Vol. 60. — P. 274–80.

119. Malawer M.M., Buch R.G., Thompson W.E., Sugarbaker P.H. Major amputation done with palliative intent in the treatment of local body complications associated with advanced cancer // J. Surg. Oncol. — 1991. — Vol. 47, №2. — P. 121–130.

120. Markham A., Bryson H.M. Epoetin alfa. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in nonrenal applications // Drugs. — 1995. — Vol. 42, №2. — P. 232 — 254.

121. McMillan S.C., Mahon M. Measuring quality of life in hospice patients using a newly developed Hospice Quality of Life Index // Qual. Life Res. — 1994. — Vol. 3, №15. — P. 437–447.

122. McQuellon R.P., Craven B., Russell G.B. et al. Quality of life in breast cancer patients before and after autologous bone marrow transplantation // Bone Marrow Transplantation. — 1996. — Vol. 18. — P. 579 — 584.

123. McQuellon R.P., Russell G.B., Cella D.F. et al. Quality of life measurement in bone marrow transplantation: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Bone Marrow Transplant (FACT-BMT) scale // Bone Marrow Transplantation. — 1997. — Vol. 19. — P. 357 — 368.

124. McQuellon R.P., Russell G.B., Rambo T.D. et al. Quality of life psychological distress of bone marrow transplant recipients: the "time trajectory" to recovery over the first year // Bone Marrow Transplantation. — 1998. — Vol. 21. — P. 477–486.

125. Meenan R.F., Gertman P.M., Anderson J.J. et al. The content and properties of a revised and expanded arthritis impact measurement scales health status questionnaire // Arthritis and Rheumatism. — 1992. — Vol. 35, №1. — P. 1–10.

126. Meenan R.F., Gertman P.M., Mason J.H., Dunaif R. The arthritis impact measurement scales // Arthritis and Rheumatism. — 1992. — Vol. 25, №9. — P. 1048–1053.

127. Mendoza T.R., Wang X.S., Cleeland C.S. et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory // Cancer. — 1999. — Vol. 85, №5. — P. 1186–1196.

128. Merinsky O., Kollender Y., Inbar M. et al. Palliative major amputation and quality of life in cancer patients // Acta Oncology. — 1997. — Vol. 36, №2. — P. 151–157.

129. Morris A., Perez D., McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice // Qual. Life Research. — 1998. — Vol. 7. — P. 85- 91.

130. Nash R.A., Bowen J.D., McSweeney P.A. et al. Treatment of severe multiple sclerosis (MS) with high-dose immunosuppressive therapy (HDIT) and autologous stem cell transplantation // Blood. — 2001. — Vol. 98, N.11. — Part 1. — P. 687.

131. National Comprehensive Cancer Network Guideline for Cancer Pain. In The Complete Library of NCCN Oncology Practice Guidelines. — NCCN Inc., — 2000. — 596 p.

132. Nielsen D., Sellgren J., Ricksten S.-E. Quality of life after cardiac surgery complicated by multiple organ failure // Critical Care Medicine. — 1997. — Vol. 25, №1. — P. 51–58.

133. Nortvedt M.W., Riise T., Myhr K.M. et al. Quality of life as a predictor for change in disability in MS // Neurology. — 2000. — Vol. 55, №12–1. — P. 98–109.

134. Nortvedt M.W., Riise T., Myhr K.M. et al. Quality of life in multiple sclerosis: measuring the disease effects more broadly // Neurology. — 1999. — Vol. 22, №53–5. — P. 1098–1103.

135. Novik A.A., Ionova T.I., Bisaga G.N. et. al. Quality of life improvement in patients with multiple sclerosis after autologous peripheral stem cell transplantation // Blood. — 2001. — Vol. 98, №11. — Part 2. — P. 396.

136. Novik A.A., Ionova T.I., Maximov A.G., Kovalenko A.N. Factors influencing quality of life in Non-Hodgkin's lymphoma patients after conventional chemotherapy // Annals of Oncology. — 1999. — Vol. 10, Suppl. 3. — P. 181.

137. Novik A., Ionova T., Povzun A., Maximov A. Fatigue as the most sensitive EORTC QLQ-C30 scale in lymphoma patients // Qual. Life Res. — 1999. — Vol.8, №7. — P. 642.

138. Novik A.A., Ionova T.I., Povzun A.S. et al. Early impact of chemotherapy on quality of life of malignant lymphoma patients // Annals of Oncology. — 2000. — Suppl. 3. — P. 182.

139. Novik A.A., Ionova T.I., Povzun A.S. et al. Quality of life of in patients with different types of leukemia // Qual. Life Res. — 2000.– Vol. 9, №3. — P. 294.

140. Novik A.A., Ionova T.I., Tzepkova A.A. et al. Quality of life of the population of St. Petersburg // Qual. Life Res. — 2000. — Vol. 9, №3. — P. 308.

141. Novik A.A., Trofimov V.I., Ionova T.I. et al. Quality of life dynamics in chronic bronchitis patients during

conventional treatment // QOL Newsletter. — 2001. — Vol. 27. — P. 11–12.

142. Nunnally J.C., Bernstein I.R. Psychometric Theory / 3th Edition. — New-York, 1994. — 243 p.

143. Osoba D., Brada M., Yung W.K., Prados M. Health-related quality of life in patients treated with temozolomide vs. procarbazine for recurrent glioblastoma miltiforme // J. Clin. Oncol. — 2000. — Vol. 18, №7. — P. 481–491.

144. Osoba D., Brada M., Yung W.K.A., Prados M.D. Health-related quality of life in patients with anaplastic astrocytoma during treatment with temozolomide // Eur. J. Cancer. — 2000. — Vol. 36. — P. 1788–1795.

145. Osoba D. Lessons learned from measuring health-related quality of life in oncology // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 608–616.

146. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, №1. — P. 139–144.

147. Ott C., Bergner M. The effect of rehabilitation after myocardial infarction on quality of life // Qual. Life Cardiovasc. Care. — 1985. — Vol. 29. — P. 176.

148. Palmer J.B., Hyland M.E. Salmetrol in clinical practice: comparator and safety studies, quality of life studies // Eur. Respir. Rev. — 1991. — Vol. 1. — P. 101–103.

149. Perk J., Bedback B., Engvall J. Effects of cardiac rehabilitation after coronary artery bypass grafting on readmissions, return to work, and physical fitness // Scand. J. Soc. Med. — 1990. — Vol. 18. — P. 45–51.

150. Petajan J.H., Gappmaier E., White A.T. et al. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis // Ann. Neurol. — 1996. — Vol. 39. — P. 432–441.

151. Plohmann A.M., Kappos L., Ammann W. et al. Computer assisted retraining of attentional impairments in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1998. — Vol. 64, №4. — P. 455–462.

152. Pollard W.E., Bobbitt R.A., Berner M. et al. The sickness impact profile: reliability of a health status measure // Medical Care. — 1976. — Vol. 14. — P. 146–155.

153. Raczynski J.M., Oberman A. / Quality of life after coronary revascularization procedures. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2-nd edition, Philadelphia: New-York Lippincott-Raven, 1996. — P. 865–882.

154. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials / Ed. Spilker B. 2nd Edition. — Philadelphia: New-York Lippincott-Raven, 1996. — 1259 p.

155. Quality of life assessment in clinical trials / Ed. M.J. Staquet. — Oxford University Press: Oxford, New York, Tokyo, 1998. — 360 p.

156. Quality of life assessments in clinical trials / Ed. B. Spilker. — New York, 1990. — 24 p.

157. Ravens-Sieberer U., Bullinger M. Current approaches to measure the health-related quality of life in children // Quality of Life News Letter. — 1997. — Vol. 3. — P. 12–13.

158. Ren X.S., Kazis L., Meenan R.F. Short-form arthritis impact measurement scales 2: tests of reliability and validity among patients with osteoarthritis // Arthritis Care and Research. — 1999. — Vol. 12, №3. — P. 163–173.

159. Revicki D. A. Relationship of pharmacoeconomics and health-related quality of life / Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Ed. Spilker B., 2nd edition. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. — P. 1077–1081.

160. Revicki D. A., Wood M., Maton P. N., Sorensen S. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // The Am. J. of Medicine. — 1998. — Vol. 104. — P. 252–258.

161. Revicki D.A., Wood M., Wiklund I., Crawley J. Reliability and validity of the gastrointestinal symptom rating scale in patients with gastroesophageal reflux disease // Qual. Life Res. — 1998. — Vol. 7. — P. 75–83.

162. Rice G.P., Oger J., Duquette P. et al. Treatment with interferon beta–1b improves quality of life in multiple sclerosis // Can. J. Neurol. Sci. — 1999. — Vol. 26, №4. — P. 276–282.

163. Rogers W. J., Coggin C. J., Gersh B. J. et al. Ten-Year follow-up of quality of life patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery // Circulation. — 1990. — Vol. 82, №5. — P. 1647–1658.

164. Rosenbaum P.L., Sagal S. Measuring health-related quality of life in pediatric populations: conceptual issues / Qual. Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. 2-nd edition. — Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996. — P. 785–791.

165. Rumsfeld J.S., MacWhinney S., McCarthy M. Health-related quality of life as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery // JAMA. — 1999. — Vol. 281, №14. — P. 1298–1303.

166. Schaysk C.P. Measurement of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Quality of life assessment. Disease States. Ed. Kluwer W. — Auskland, New Zealand, 1999. — P. 86–95.

167. Schwartz C.E., Coulthard-Morris L., Cole B. et al. The quality-of-life effects of interferon beta–1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWiST analysis // Arch. Neurol. — 1997. — Vol. 54. — P. 1475–80.

168. Sedman A.D., Porteney R., Yao T.J. et al. Quality of life in Phase II Trials: a study of methodology and predictive value in patients with advance breast cancer treated with Paclitaxel plus granulocyte colony stimulating factor // J. Nat. Cancer Inst. — 1995. — Vol. 87. — P. 1316 –1322.

169. Sharon A. Hunt. Current status of cardiac transplantation // JAMA. — 1998. — Vol. 280, N. 19. — P. 1692–1698.

170. Shlenk E.A., Erlen J.A., Dunbar-Jacob J. et al. Health-related quality of life in chronic disorders: a comparison across studies using the MOS SF–36 // Qual. Life Res. — 1998. — Vol. 7. — P. 57–65.

171. Sigle J.M., Porzsolt F. Practical aspects of quality of life measurement: design and feasibility study of the quality of life recorder and the standardized measurement of quality of life in an outpatient clinic // Cancer Treat. Rev. — 1996. — Vol. 22. — P. 75–89.

172. Simes R.J., Gebski V., Coates A.S., Forbes J.F. Quality of life on single agent mitozantrone vs. cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil, prednisone for advanced breast cancer (abstract) // Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 13. — P. 73.

173. Sjoland H., Caidahl K., Wiklund I. et al. Impact of coronary artery bypass grafting on various aspects of quality

of life // Eur. J. Cardiothoracic Surg. — 1997. Vol. 12, №4. P. 612–619.

174. Smith D.F., Baker G.A., Davies G. et al. Outcomes of add on treatment with lamotrigine in partial epilepsy // Epilepsia. 1993. — Vol. 34. — P. 312–322.

175. Solomon G.D., Litaker D.G. The impact of drug therapy on quality of life in headache and migraine / Quality of Life Assessment, Section 2: Disease States, Ed. Kluwer W. Auskland, New Zealand, 1998. — P. 19–27.

176. Spertus J.A., Winder J.A., Dewhurst T.A. et al. Monitoring the quality if life in patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. — 1994. — Vol. 74, №15. — P. 1240–1244.

177. Spiegel D., Bloom J.R., Kraemer H.C. et al. The effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer // Lancet. — 1989. — Vol. 11. — P. 888–891.

178. Squier H.C., Ries A.L., Kaplan R.M. et al. Quality of well being predicts survival in lung transplantation candidates // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1995. — Vol. 152. — P. 2032–2036.

179. Stacey J.H., Miocevich M.L., Sacks G.I. The effect of ranitidine on the quality of life of GORD patients // Br. J. Gen. Pract. — 1996. — Vol. 50, №4. — P. 190–194.

180. Strauss W. E., Fortin T., Hartigan P. et al. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy // Circulation 1995. — Vol. 92, №7. — P. 1710–1719.

181. Sugarbaker P.H., Barofsky I., Rosenberg S.A., Gianola F.J. Quality of life assessment of patient in extremity sarcoma clinical trials // Surgery. — 1982. — P. 13–23.

182. Sullivan K. M. Long-term follow-up and quality of life after hematopoietic stem cell transplantation // The Journal of Rheumatology. — 1997. — Vol. 24. — Suppl. 48. — P. 46–52.

183. Sullivan M., Karlsson J. The Swedish SF 36 Health Survey III. Evaluation of criterion-based validity: results from normative population // J. Clin. Epidemiol. — 1998. — Vol. 51, №11. — P. 1105–1113.

184. Tannock I.F., Boyd N.F., DeBoer G. et al. A randomized trial of two dose levels of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy for patients with metastatic breast cancer // J. Clin. Oncol. — 1988. — Vol. 6. — P. 1377–1387.

185. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R.. Mitoxantrone // Journal of Clinical Oncology. — 1996. — №14. — P. 1756–1764.

186. Tannock I.F. Treating the patient, not just the cancer // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 317. — P. 1534–1535.

187. Tesar G.E., Hackett T.P. Psychologic management of the hospitalized cardiac patients // J. Cardiopulm. Rehabil. — 1985. — Vol. 5. — P. 219.

188. The Canadian Burden of Illness Study Group. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life // Can. J. Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 25. — P. 31–38.

189. The Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization (BARI) Investigators. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease // JAMA. — 1997. — Vol. 277, №9. — P. 715–721.

190. Theunissen N.C., Vogels T.G., Koopman H.M. The proxy problem: child report versus parent report in health-related quality of life research // Qual. Life Res. — 1998. — Vol. 7, №5. — P. 387–397.

191. Treatment of anemia in cancer. Recombinant human erythroietin r-HuEPO in the anemia of cancer // Bio-news Scientific. — 1997. — №25. — P. 3–9.

192. Uematsu M., Kondo M., Hiramatsu H. et al. Stage IA Non-Hogdkin's lymphoma of the Waldeyer's ring // Acta Oncologica. — 1993. — Vol. 32, №6. — P. 675–678.

193. Valenti L., Lim L., Heller R.F., Knapp J. An improved questionnaire for assessing quality of life after acute myocardial infarction // Qual. Life Res. — 1996. — Vol. 5. — P. 151–161.

194. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. Pediatric health-related quality of life measurement technology: a guide for health care decision makers // Journal of Clinical Outcomes Management. — 1999. — Vol. 6, №4. — P. 33–40.

195. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. The PedsQL™ 4.0 Measurement Model for the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 // Quality of Life News Letter. — 1997. — Vol. 3. — P. 4–10.

196. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. The PedsQL™ 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0

Generic Core Scales in healthy and patient populations // Medical Care. — 2001. — Vol. 39, №8. — P. 800–812.

197. Verdonck L.F., Dekker A.W., de Gast G.C. et al. Allogeneic bone marrow transplantation with a fixed low number of T cells in the marrow graft // Blood. — 1994. — Vol. 83, №10. — P. 3090–3096.

198. Vogel M., Berger F., Kramer A., et al. Diagnosis and surgical treatment of atrial septal defects in adults // Deutsch Med Wochenschr. — 1999. — Vol. 124, №3. — P. 35–38.

199. Ware J., Gandek B. Methods for testing data quality, scaling assumptions, and reliability: The IQOLA Project approach // J. Clin. Epidemiol. — 1998. — Vol. 51, №11. — P. 945–952.

200. Ware J.E. Standards for validating health measures: Definition and content // J. Chronic Diseases. — 1987. — Vol. 40. — P. 473–480.

201. Ware J.E. The status of health assessment 1994 // Public. Health. — 1995. — Vol. 16. — P. 327- 354.

202. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36-item short form health survey (SF–36): conceptual framework and item selection // Medical Care. — 1992. — Vol. 30. — P. 473–483.

203. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M. et al. SF-36 health survey: Manual and Interpretation Guide. — MA: Boston, 1993. — 143 p.

204. Wenger N.K., Naughton M.J., Furberg C.D. Cardiovascular Disorders. Chapter 91 / Quality of life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2nd edition. — Philadelphia, 1996. — P. 883–890.

205. Whedon M., Stearns D., Mills L.E. Quality of life of long term adult survivors of autologous bone marrow transplantation // / Oncology Nursing Forum. — 1995. — Vol. 22, №10. — P. 1527–1535.

206. Wiklund I.K. Hypertension. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials, Ch. 92 / 2 nd ed. — Philadelphia, 1996. — P. 893–901.

207. Wiklund I., Bardhan K.D., Muller-Lissner S. et al. Quality of life during acute and intermittent treatment of gastroesophageal reflux disease with omeprazol compared with ranitidin. Results from a multicentre clinical trial. The European Study Group // Ital J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 30, №1. — P. 19–27.

208. Williams A. Welfare economics and health status measurement / In Health, Economics and Health Economics, ed. J.van der Gaag and M.Perlman. — Amsterdam:North Holland Publishing, 1981. – P.123–32

209. Williams G. H.. Assessing patients wellness: new perspectives on quality of life and compliance // AJH. — 1998. — Vol. 11, №11–2. — P. 186–191.

210. Winningham M.L., Nail L.M., Burke M.B. et al. Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge // Oncology Nursing Forum. — 1994. — Vol. 21, №1. — P. 23–36.

211. Wisloff F., Hjorth M. Health-related quality of life assessed before and during chemotherapy predicts for survival in multiple myeloma. Nordic Myeloma Study Group // Br. J. Haematol. — 1997. — Vol. 97. — P. 29 — 37.

212. Wockel L., Meyer A.-E., Schweer D. et al. Quality of life in children and adolescents with mental disorders investigated by self- and observer- rating. // Qual. Life Res. — 1999. — Vol. 8, №7. — P. 563.

213. World Health Organisation. Cancer pain relief. — Geneva: WHO, 1986. — P. 5–26.

214. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care / Report of a WHO expert committee, WHO technical report series, 804. — Geneva, 1990. — P. 1–75.

215. Yellen S. B., Cella D. F., Bolomi A. Quality of life in people with Hodgkin's disease // Oncology. — 1993. — Vol. 7. — P. 41.

216. Yoshida T., Yoshida K., Yamamoto C. et al. Effects of a two-week, hospitalized phase II cardiac rehabilitation program on physical capacity, lipid profiles and psychological variables in patients with acute myocardial infarction // Jpn. Circ. J. — 2001. — Vol. 65, №2. — P. 87–93.

217. Zhao S.Z., Fiechtner J. I., Tindall E. A. et al. Evaluation of health-related quality of life of rheumatoid arthritis patients treated with celecoxib // Arthritis Care and Research. — 2000. — Vol. 13, №2. — P. 112–121.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Список наиболее распространенных общих опросников оценки качества жизни:

EUROQOL - EuroQOL Group — Опросник оценки КЖ Европейской группы изучения КЖ
Medical Outcomes Study-Short Form (MOS- SF 36) — Краткая форма оценки здоровья
Quality of Well-Being Index (QWBI) — Индекс благополучия
Sickness Impact Profile (SIP) — Профиль влияния болезни
Nottingham Health Profile (NHP) — Ноттингемский профиль здоровья
Quality of Life Index (QLI) — Индекс качества жизни
Psychological General Well-being Index (PGWI) — Индекс общего психологического благополучия
Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) — Шкала беспокойства и депрессии
McMaster Health Index Questionnaire (MHIQ) — Опросник здоровья Мак Мастера
Child Health Questionnaire (CHQ) — Опросник детского здоровья
PedsQL — Опросник оценки качества жизни в педиатрии