

Посвящается Маме

Оглавление

Предисловие	7
Глава 1. «СУМАСШЕДШАЯ» КЛЕТКА, ИЛИ ЧТО ТАКОЕ РАК	9
Глава 2. НЕСКОЛЬКО СЛОВ О ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ	28
Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	52
Глава 4. СКРИНИНГ И РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ РАКА	72
Глава 5. КАК ДИАГНОСТИРУЮТ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	97
Глава 6. ЛЕЧЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	130
Глава 7. КАК СПЛАНИРОВАТЬ ЛЕЧЕНИЕ	181
Глава 8. ЧТО МОЖНО И ЧЕГО НЕЛЬЗЯ ПАЦИЕНТАМ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ?	189
Глава 9. НОВЕЙШИЕ МЕТОДИКИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	212
Глава 10. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, или ОТКУДА БЕРУТСЯ НОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА	224

Глава 11. ЧТО НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕЧЕНИЕМ РАКА: МИФЫ И ЗАБЛУЖДЕНИЯ	245
Глава 12. ЕСЛИ ЗАБОЛЕЛ БЛИЗКИЙ ЧЕЛОВЕК	263
Заключение	276
Приложение 1. Полезные ресурсы об онкологии	278
Приложение 2. Фуфлоницины в онкологии	281
Предметный указатель	332

Предисловие

Меня зовут Полина Шило, я практикующий врач-онколог. Фамилия соответствует моему образу жизни: я постоянно учусь (в моем послужном списке есть учеба в Гарварде и стажировки в ведущих зарубежных онкологических клиниках), проверяю свои знания на прочность (несколько лет назад я сдала международный экзамен по онкологии) и параллельно занимаюсь кучей социальных и образовательных проектов. А еще я очень много преподаю врачам, ординаторам и студентам.

Мне кажется, в работе врача и преподавателя есть много общего: ты чему-то обучаешься и потом транслируешь эту информацию в понятном и полезном виде. По долгу службы я каждый день разговариваю с пациентами и бесконечно что-то объясняю, объясняю, объясняю... Рано или поздно все мои объяснения должны были превратиться в книгу, и вот этот момент настал.

Что побудило меня написать эту книгу?

Во-первых, информационная брешь в литературе об онкологии. Научно-популярных медицинских книг сейчас издается очень много: есть книги о дерматологии, эндокринологии, гастроэнтерологии — о чем угодно и на любой вкус, а вот онкологию все почему-то обходят стороной. **Писать (и читать тоже!) об этом бывает страшно, и я решила помочь вам преодолеть эти страхи и рассказать о том, о чем порой даже думать не хочется.**

Во-вторых, желание объяснить суть происходящего в этой области и успокоить. Я точно знаю, что информированность — это лучший способ борьбы со страхами и тревогой, и в этой книге есть полезная информация **для всех категорий читателей:**

- для абсолютно здоровых людей, которые очень боятся рака и хотят узнать о предмете своего страха поподробнее;
- для пациентов, которые столкнулись с онкологическим заболеванием;
- для близких людей таких пациентов, которые хотят разобраться в теме и более эффективно помочь своему близкому.

Здесь вы найдете:

- научно подтвержденную информацию о диагностике и симптомах онкологических заболеваний;
- профессиональные медицинские рекомендации о том, что можно и нельзя делать пациентам с онкологическим диагнозом;
- истории из жизни и медицинской практики;
- распространенные вопросы и ответы на них.

Надеюсь, что эта книга будет интересной и полезной.

Для вашего удобства ссылки на источники литературы по главам вы можете найти здесь:



ГЛАВА 1

«СУМАСШЕДШАЯ» КЛЕТКА, ИЛИ ЧТО ТАКОЕ РАК

Рак — это болезнь, при которой некоторые клетки организма начинают неконтролируемо делиться и распространяться в разные части организма.

Такие «неправильные» клетки в нашем организме появляются регулярно, но иммунная система вовремя их распознает и уничтожает. Если по каким-либо причинам этого не происходит, эти клетки могут продолжить бесконтрольно делиться и давать начало опухоли. Опухоль может появиться практически в любой части человеческого организма из любых клеток.

Все опухоли делят (и это принципиально важно) на доброкачественные и злокачественные. Давайте посмотрим, чем эти два вида отличаются друг от друга.

- **Доброкачественные опухоли** обычно имеют четкие границы, не прорастают в соседние ткани и не распространяются (не метастазируют) отдаленно в другие органы. Если их удалить, то они обычно не дают рецидивов и не вырастают заново.
- **Злокачественные опухоли** часто не имеют четких границ, могут прорасти в соседние ткани и распро-

страняться (метастазировать) в отдаленные органы, а после удаления могут давать рецидив, то есть возвращение заболевания. Этот рецидив может происходить местно (то есть в месте удаления) и отдаленно (то есть в других тканях и органах).

В этой книге мы будем говорить именно о злокачественных опухолях. С доброкачественными опухолями обычно все бывает не так сложно, как со злокачественными, и их лечением занимаются хирурги.

Злокачественные опухолевые клетки — это «универсальные солдаты», которые наделены огромным количеством удивительных характеристик, из-за которых с ними очень сложно справляться. Давайте рассмотрим основные их свойства.

Сам термин «рак» применяется сейчас очень широко, но не всегда используется корректно. Называть любое онкологическое заболевание раком терминологически неправильно.

Рак — это опухоли эпителиального происхождения и это всего лишь одно из существующих онкологических заболеваний. К примеру, опухоли крови (лейкозы, лимфомы) и мягких тканей (саркомы) не являются раком. Не являются раком и доброкачественные опухоли. В то же время англоязычный термин «cancer» более универсален и может использоваться для обозначения любых злокачественных опухолей — из-за этого иногда возникает терминологическая путаница.

Свойства опухолевых клеток

НЕКОНТРОЛИРУЕМЫЙ РОСТ И ДЕЛЕНИЕ

Когда мы говорим о «неконтролируемом росте» клеток, возникает закономерный вопрос: а что и как, собственно, контролирует рост клеток?

В норме деление клеток в нашем организме — это очень сложная, жестко запрограммированная система. Клетки не делятся просто так, когда им заблагорассудится, все происходит только после получения сигнала извне (см. рис. 1). Обычно этим сигналом служат так называемые ростовые факторы — специальные молекулы, которые поступают к клеткам из крови и межклеточного пространства. Эти молекулы могут, например, прикрепляться к рецепторам (это специальные белки на поверхности клеток, которые могут воспринимать сигналы извне), тем самым запуская каскад реакций внутри клеток.

Если ростовые факторы не поступают, то в норме клетка не растет и не делится.

Злокачественным клеткам для роста и деления не нужны ростовые факторы: они справляются самостоятельно несколькими разными способами. Например, опухолевые клетки могут начать самостоятельно производить эти ростовые факторы и тем самым стимулировать самих себя к росту. Они также могут получать эти сигналы от так называемого опухолевого микроокружения —

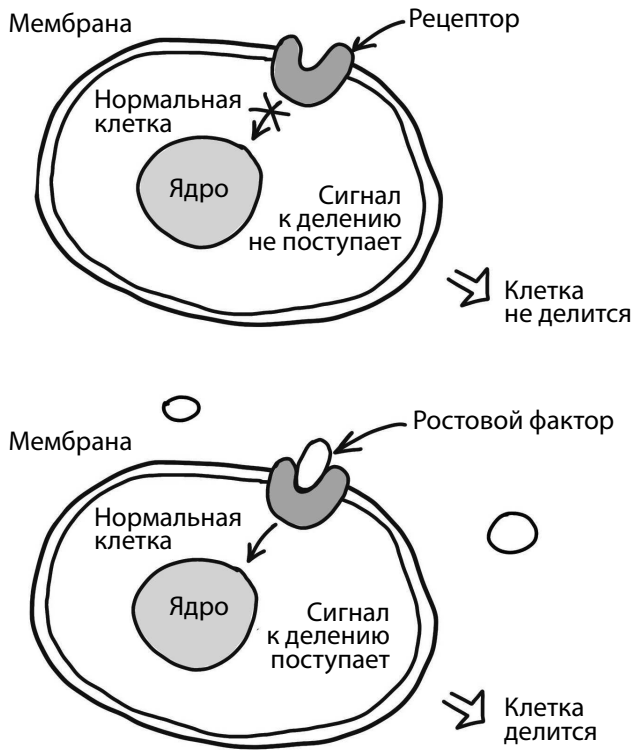


Рис. 1. Деление клеток в нормальной ткани

от тех клеток, которые сами по себе опухолью не являются, но выполняют вспомогательную функцию. Например, именно микроокружение может производить те самые факторы роста.

Возможен и другой сценарий: в рецепторе на поверхности клетки могут произойти изменения, из-за которых он может стать активным постоянно и безостановочно запускать каскад реакций, необходимых для роста.

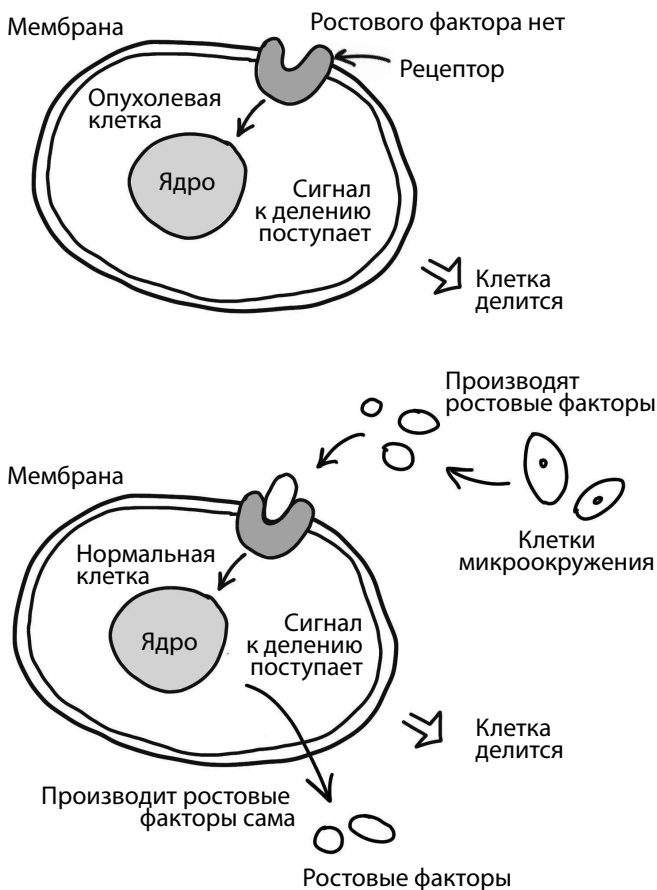


Рис. 2. Деление клеток в опухолевой ткани

ИЗБЕГАНИЕ СИГНАЛОВ ПОДАВЛЕНИЯ РОСТА

Выше мы говорили о том, что существуют специальные ростовые факторы, которые стимулируют рост опухолевых клеток. Помимо них, существуют еще специальные молекулы, которые, наоборот, подавляют рост и деление

клеток и, если говорить более корректно с биологической точки зрения, регулируют его.

Подавление роста клеток может происходить с помощью разных механизмов. Один из возможных вариантов может выглядеть примерно так же, как и механизм с факторами роста: супрессоры деления (так называются подавляющие рост молекулы) прикрепляются к мишени в клетке и вызывают каскад реакций, которые тормозят рост. Ключевыми опухолевыми супрессорами являются белки pRb и p53, синтез которых регулируется одноименными генами в ДНК (но есть и много других). Если в этих генах происходит мутация, которая нарушает функционирование гена, то белки больше не могут выполнять свою «подавляющую» супрессивную функцию, и клетка может начать делиться бесконтрольно. Есть также и много других важных генов.

В целом именно мутации в этих генах являются ключевым биологическим механизмом в формировании опухоли, поэтому про ген RB стоит поговорить более подробно.

История открытия гена RB очень интересна. Само название происходит от слова «ретинобластома» – на английском оно звучит как «RetinoBlastoma», а сам ген RB часто так и называют – «ген ретинобластомы», поскольку впервые он был открыт именно у пациентов с этим заболеванием.

Ретинобластома – это злокачественная опухоль сетчатки глаза, которая чаще всего развивается у детей младшего возраста (обычно до 3 лет). Заподозрить эту

болезнь можно по таким симптомам, как белое свечение или блеск зрачка с одной или двух сторон, более заметное в приглушенном свете или на фото; увеличение размера глаза или косоглазие. Это заболевание более чем в половине случаев связано с мутацией в гене RB. Если мутация врожденная (то есть унаследована от одного из родителей), то вероятность ретинобластомы становится очень высокой.

ОТСУТСТВИЕ ЗАПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ

В норме клетки нашего организма не делятся бесконечно: у всех них есть определенный предел, по достижении которого они должны перейти к так называемой запрограммированной гибели. Такая запрограммированная гибель называется апоптозом.

Чтобы понять, как это происходит в норме и зачем это нужно, начнем немного издалека. У каждой клетки есть определенный лимит деления. По мере этого деления клетка стареет, а по мере старения она накапливает различные генетические поломки (мутации). Когда клетка достигает определенного предела (он называется «лимит Хейфлика»), она должна либо перестать делиться, либо переходить к этапу апоптоза. В целом апоптоз в нашем организме нужен для того, чтобы ликвидировать «старые» и «неправильные» клетки с накопившимися повреждениями.

У злокачественных клеток в арсенале есть много механизмов избегания апоптоза. Одним из них является появление мутаций в генах — опухолевых супрессорах

(антионкогенах). При таких мутациях супрессор не может выполнять свою функцию и клетка не переходит к запрограммированной гибели тогда, когда нужно. Другой способ избегания апоптоза, к которому прибегают опухолевые клетки, — это продукция специальных «антиапоптотических» молекул, которые дают клетке сигнал не гибнуть. Злокачественная клетка может получать сигналы о том, что ей «пора на покой», но она умеет обходить эти сигналы и продолжает расти и делиться.

Для иллюстрации этого процесса хочу рассказать об особой бессмертной клеточной линии *HeLa*, методика получения которой была разработана более полувека назад и до сих пор используется в научных исследованиях.

HeLa — это клеточная линия, состоящая из «бессмертных» клеток (то есть таких, которые выращиваются в специальных историях для научных целей). Она широко используется в огромном количестве научных экспериментов в фармакологии и биологии. Клеточная линия *HeLa* названа по первым буквам имени пациентки Генриетты Лакс (с английского *Henrietta Lacks*), которая умерла в октябре 1951 от рака шейки матки.

Как так вышло, что практически все лаборатории мира пользуются одной и той же клеточной линией?

Исследователь Джордж Гей взял клетки из опухоли пациентки и смог создать из них стабильную клеточную линию. Это первые клетки человека, выращенные в лаборатории, которые были фактически «бессмертными» и не имели предела Хейфлика.

После линий *HeLa* со временем стали появляться и другие, но для 1951 года *HeLa* стала большим прорывом

в исследованиях, потому что до этого момента не было «стандартизованных» клеточных культур, на которых можно было бы ставить воспроизводимые эксперименты. HeLa в практически неизменном виде используется и до сих пор, и даже мне самой во время работы в цитологической лаборатории в научном центре довелось прибегнуть к этой бессмертной культуре.

ИНВАЗИЯ В ОКРУЖАЮЩИЕ ТКАНИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Еще одно удивительное свойство опухолевых клеток, которое отличает их от нормальных, — это способность инвазировать (прорасти) в другие ткани, а также открепиться от первоначального очага и давать «отсевы» в другие органы — это явление называется метастазированием. Давайте рассмотрим эти процессы подробнее.

Структура нормальных тканей является строго регулируемой и запрограммированной: благодаря этим процессам наши ткани и органы имеют постоянный вид на протяжении жизни. Для большинства клеток нашего организма очень важно наличие так называемого клеточного контакта — то есть плотного соединения между клетками, которое обеспечивает их нормальное функционирование. Но это неактуально, например, для клеток крови, которые свободно перемещаются по организму.

В злокачественных клетках эта «потребность в контакте» снижается, и по этой причине клетки могут расти, куда не следует. Когда опухолевые клетки начинают вращать

в соседние структуры, этот процесс можно назвать инвазией. Для инвазии злокачественные клетки и их микроокружение начинают производить специальные ферменты, которые позволяют им более эффективно разрушать окружающие ткани, и формируют собственные кровеносные сосуды (об этом мы подробно поговорим чуть позже). Инвазируя в другие ткани, опухоль может повреждать кровеносные сосуды, из-за чего возникают кровотечения, и может повреждать нервные сплетения, вызывая болевые ощущения.

Когда клетки распространяются на отдаленные структуры организма, такой процесс называется метастазированием. Метастазирование имеет несколько основных этапов.

- Первый этап — это все та же инвазия, о которой было рассказано выше: опухолевые клетки подрастают, приближаются к кровеносным сосудам и инвазируют в них.
- Второй этап: в результате инвазии опухолевые клетки попадают внутрь кровеносного сосуда и начинают циркулировать по организму в поисках удобного места для прикрепления.
- Третий этап: со временем клетка находит оптимальное место для дальнейшей колонизации и формирования метастаза. Обычно таким местом становятся органы с развитой сосудистой сетью и достаточно медленным кровотоком. Наиболее частыми местами для метастазирования являются печень, легкие, кости и головной мозг.

- Четвертый этап: после того как клетка прикрепилась, она может начинать расти и делиться в соответствующей локации. Сначала метастазы могут быть невидимыми глазу (так называемые микрометастазы), а спустя некоторое время они вырастают, становясь уже видимыми макрометастазами.

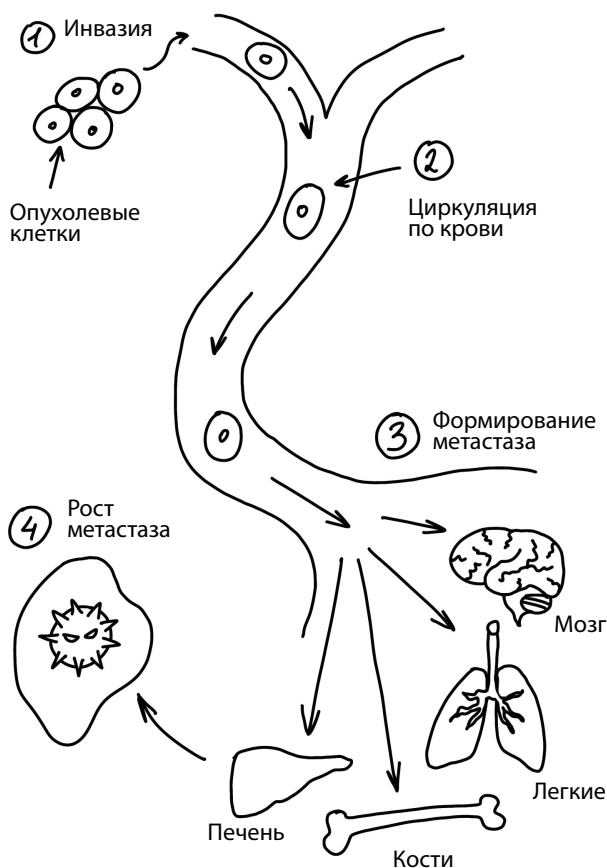


Рис. 3. Процесс метастазирования

Есть вопрос, который интересует и пациентов, и врачей, и ученых: похожи ли между собой первичная опухоль и метастаз? Ответ: и да и нет. С одной стороны, они (как родители и дети) достаточно похожи, потому что происходят из одной и той же опухоли, а с другой стороны, за время циркуляции по организму опухолевая клетка может приобретать дополнительные свойства и мутации, которых не было раньше. Более того, даже сама по себе опухоль с течением заболевания может значительно менять свои характеристики, поэтому в некоторых случаях врачам нужно несколько раз брать образцы опухоли для исследования, чтобы засечь эти изменения.

Приведу пример из своей практики – не такой редкий, как хотелось бы. У пациентки в 50 лет был обнаружен рак молочной железы с метастазами в кости и печень.

Подтипов этого заболевания существует великое множество, и конкретно у этой женщины подтип рака был гормоночувствительным. Гормонотерапия работала достаточно хорошо: на протяжении трех лет не было признаков прогрессирования заболевания.

Однако спустя три года один из метастазов в печени начал расти, и смена одного гормонотерапевтического препарата на другой не помогла. Мы выполнили биопсию (забор кусочка ткани для анализа) конкретно из этого метастаза и еще из двух соседних, чтобы разобраться в причинах проблемы. Оказалось, что клетки этого метастаза потеряли свою чувствительность к гормонам и полностью поменяли свою принадлежность к подтипу. При этом соседние два метастаза как

были гормоночувствительными, так ими и остались. Конечно, эта информация оказалась очень важной и потребовала коррекции лечения.

СПОСОБНОСТЬ К АНГИОГЕНЕЗУ

Следующее важное свойство опухолевых клеток, которое отличает их от клеток нормальных, — это способность формировать свои собственные кровеносные сосуды. Этот процесс называется ангиогенезом.

В норме процесс создания новых кровеносных сосудов в организме запускается редко и очень ненадолго — например, при заживлении ран. Основные кровеносные сосуды закладываются еще в утробе матери, и в формировании новых обычно необходимости нет.

Опухоль растет в среднем быстрее, чем другие ткани организма, и для этого роста ей необходимо большое количество питательных веществ. Логично, что без доступа к кровеносным сосудам и питательным веществам быстрый рост невозможен. Для стимуляции появления новых сосудов опухоль и ее окружение продуцируют вовне специальные молекулы — так называемые «сосудистые факторы», которые стимулируют появление сосудистой сети.

Но это свойство мы можем менять с помощью современных фармакологических средств: есть препараты, которые блокируют формирование новых сосудов в опухоли за счет блокировки сосудистых факторов роста.

ПОДАВЛЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА

Выше мы уже говорили о том, что даже в абсолютно здоровом организме регулярно образуются «неправильные» клетки, которые распознает и уничтожает наша иммунная система. Но почему же иммунная система «не видит» целую опухоль? Дело в том, что в опухолевом микроокружении формируется среда, которая подавляет иммунные реакции и не дает иммунитету «увидеть» опухоль. Это достигается за счет того, что клетки выделяют вовне молекулы, которые блокируют иммунную реакцию и тем самым позволяют опухоли продолжать существовать в ее «идеальном» мире.

На это свойство мы тоже пытаемся воздействовать с помощью современных препаратов. Например, такой метод лечения, как иммунотерапия, усиливает собственный противоопухолевый иммунитет организма и позволяет бороться с разными опухолями. Об этом мы подробнее поговорим в разделе про лечение.

ГЕНОМНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ И ФОРМИРОВАНИЕ МУТАЦИЙ

Еще одно свойство опухолевых клеток — это повышенная склонность к формированию мутаций и более быстрая скорость их появления по сравнению с нормальными клетками.

Мутации — это повреждения ДНК в клетке. При формировании мутации клетка может получать дополнительные свойства, например, устойчивость к каким-то

лекарственным противоопухолевым препаратам, улучшенную способность к инвазии в окружающие ткани или возможность еще более быстрого роста.

На некоторые мутации врачи научились влиять с помощью современных биологических и фармакологических разработок. Приведу пример из своей практики.

В течение последних нескольких месяцев у меня наблюдался пациент, который проходил лечение в другом учреждении по поводу рака легкого с внутрилегочными метастазами.

С назначенным лечением все было в порядке: пациент приходил ко мне за вторым мнением, чтобы убедиться, что все идет правильно, и скорректировать некоторые побочные эффекты.

Изначально в опухоли у него была обнаружена мутация в гене EGFR. Сейчас существуют специальные прицельные препараты, которые работают на опухолях именно с этой мутацией (об этом мы подробнее поговорим в разделе о лечении), и пациенту был назначен именно такой «прицельный» таргетный препарат.

В течение восьми месяцев все было хорошо: терапия работала отлично, метастазы уменьшались в размерах. Однако через восемь месяцев контрольные снимки показали, что опухоль, к сожалению, растет.

При прогрессировании конкретно этого подтипа опухоли у пациента нужно взять анализ на появление мутации, которая может вызывать устойчивость злокаче-

ственных клеток к проводимой терапии. Такая мутация называется T790M, и ее можно выявить по анализу крови – то есть для этого даже не нужно снова проникать в опухоль легкого, чтобы получить образец для исследования. Пациенту сделали этот анализ, и он оказался положительным: мутация была обнаружена. Наличие этой мутации потребовало смены терапии, и мы назначили пациенту препарат, который умеет «обходить» устойчивость к лекарству. Мы назначили пациенту этот новый препарат, и он сработал: опухоль уменьшилась в размерах.

ИЗМЕНЕНИЕ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Для того чтобы расти более эффективно, опухолевая клетка может бесконтрольно и в огромных количествах поглощать обычные питательные вещества, например, глюкозу и аминокислоты, и к тому же она «обучается» питаться чем ни попадя — веществами, которые нормальные клетки организма в пищу не употребляют. Например, вокруг клеток в плазматической и межклеточной жидкости всегда растворено достаточно большое количество белков, и в норме клетки не питаются этими белками. Но в опухолевых клетках есть механизм захвата внеклеточных белков из окружающего пространства целыми пузырьками — надо сказать, что это процесс довольно варварский.

Широко известно также и другое изменение обмена веществ в опухолевых клетках, которое называется «эффект Варбурга». Это очередная суперспособность клеток: к очень быстрому обмену веществ с помощью гликолиза

(разрушения молекулы глюкозы) даже в отсутствии кислорода. Такой эффект дает опухолевой клетке очередное преимущество — возможность питаться, расти и делиться быстрее, чем здоровые клетки.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, у опухолевых клеток есть огромное количество свойств, которые отличают их от нормальных клеток. Опухолевые клетки умеют бесконтрольно делиться и не реагировать на сигналы к апоптозу, формировать свои собственные кровеносные сосуды и подавлять иммунный ответ, приобретать устойчивость к лечению за счет появления новых мутаций и питаться веществами, которыми не могут питаться здоровые клетки организма.

Вместе с тем все эти патологические клетки остаются нашими клетками и сохраняют много свойств нормальных клеток. Именно поэтому так сложно подействовать на опухолевые клетки избирательно — так, чтобы минимально задеть здоровые.

Знания о механизме развития опухолей и о том, какие «суперспособности» есть у их сумасшедших клеток, очень важны для того, чтобы ученые могли создавать противоопухолевые препараты. Однако нередко эти знания используются мошенниками, чтобы продать пациентам «волшебный противоопухолевый препарат с уникальным механизмом действия». Механизм может действительно выглядеть логично, однако от симпатич-

ного механизма действия до реального эффекта бывает целая пропасть (об этом мы поговорим в разделе про то, как изобретаются новые препараты).

Я настоятельно рекомендую всем пациентам максимально осторожно относиться к альтернативным теориям лечения рака вроде «защелачивания организма», «лечебного голодания», «снижения уровня глюкозы в крови», «употребления антиоксидантов» и так далее. Эти методики могут выглядеть довольно убедительно, но у большинства из них нет клинических доказательств – то есть нет исследований, которые подтвердили бы, что они действительно хорошо работают. Но если таких исследований нет, это вовсе не означает, что фармкомпании устроили заговор и не выпускают эффективный метод лечения на рынок, – зачастую это означает, что попытки и результаты подобных исследований ни к чему не привели. Об этом мы поговорим более подробно в следующих главах, но ни защелачивание организма содой, ни лечение перекисью водорода, ни лечебное голодание, ни полный отказ от сладкого, ни употребление антиоксидантных препаратов в промышленных масштабах не дают позитивного эффекта ни для профилактики, ни для лечения онкологических заболеваний. Более того, некоторые из этих методик могут быть очень вредны.

Будьте осторожны и не слушайте мошенников!

В этой главе мы в общих чертах рассмотрели основные свойства опухолевых клеток, однако перечисленными выше свойствами дело не ограничивается — у этих клеток есть еще бесчисленное множество разных свойств, и подробнее о них можно прочитать в профильной лите-

ратуре. Я полагаю, что кому-то из читателей этой книги может быть интересно разобраться в биологии опухоли глубже. Таким любознательным читателям я предлагаю прежде всего ознакомиться с регулярно обновляющимся трудом, который замечательно суммирует текущие знания о биологии опухоли: Hanahan D., Weinberg R.A. «The Hallmarks of Cancer».

ГЛАВА 2

НЕСКОЛЬКО СЛОВ О ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

В этой главе мы поговорим о том, как врачи принимают медицинские решения: составляют диагностический план, выбирают оптимальное лечение и так далее и как это применяется у онкологических пациентов. В основе принятия всех решений лежит концепция доказательной медицины и принцип баланса вреда и пользы.

Если говорить о принципах этого баланса, то формулировка звучит достаточно просто: гипотетическая польза

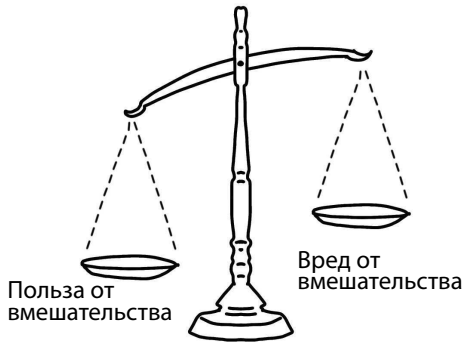


Рис. 4. Баланс Вреда и пользы

от любого врачебного назначения должна превышать гипотетический вред — только в этом случае врачебное назначение целесообразно. Информацию о пользе и вреде мы получаем из данных опубликованных медицинских исследований и собственного клинического опыта.

2.1. Базовые принципы

Доказательная медицина — это современный подход, который основан на достаточно простой идее: врач должен лечить пациентов, опираясь на данные научных исследований. В концепции доказательной медицины принятие всех медицинских решений основано на «триаде доказательной медицины» — трех базовых принципах, которые обеспечивают оптимальный подход к лечению каждого пациента.



Рис. 5. Триада доказательной медицины

Давайте коротко поговорим о каждом пункте.

НАИЛУЧШИЕ СУЩЕСТВУЮЩИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

Наилучшие доказательства — это научные исследования, в которых содержится информация об эффективности того или иного способа диагностики или лечения заболевания. Для того чтобы воспользоваться этими доказательствами, врач должен уметь их найти, критически осмыслить и понять, насколько они применимы в конкретной ситуации пациента и действительно ли они являются наилучшими для данного случая. В развитых странах такой подход принятия врачебных решений распространяется на все сферы медицинской деятельности, начиная от диагностики и лечения различных болезней и заканчивая вопросами коммуникации с пациентами.

КЛИНИЧЕСКОЕ СУЖДЕНИЕ

Клиническое суждение (или клиническое мышление) — это образ мышления, который врач приобретает в процессе обучения в медицинском вузе и продолжает совершенствовать на протяжении всей своей профессиональной жизни. Иначе говоря, это понимание принципов функционирования организма человека в целом. Доказательная медицина ни в коем случае не отрицает этого важного компонента.

ПРЕДПОЧТЕНИЯ ПАЦИЕНТА

В современной медицине становится все более распространенной так называемая «партнерская модель» — это когда врач выбирает оптимальный вариант лечения со-

вместно с пациентом. Для сравнения: существует также и «патерналистская модель» — это когда врач просто говорит пациенту, что и как нужно делать, не обсуждая с ним свои решения.

Возникает закономерный вопрос: а разве врач не лучше пациента знает, как действовать в той или иной ситуации? Неужели у врача бывает какое-то пространство для маневра? Зачем ему вообще обсуждать с пациентом методику лечения и медицинские назначения?

На самом деле ситуаций, когда выбор действительно есть, очень много. Приведу пример. Представьте, что одним и тем же видом рака (например, раком толстой кишки) заболели два человека: первый пациент — это мужчина, профессиональный пианист, а второй пациент — женщина, руководитель бизнеса, у которой работа связана с постоянным взаимодействием с людьми. Для мужчины-музыканта очень важно, чтобы на фоне лечения не пострадала мелкая моторика. Для деловой женщины очень важно, чтобы лечение как можно дольше не отражалось на ее внешнем виде, поэтому потеря волос для нее абсолютно неприемлема. Можем ли мы учесть эти нюансы при планировании лечения? Да, можем. Для этого вида рака есть варианты схем лечения, между которыми можно выбирать наиболее подходящую с учетом пожеланий пациентов и вероятных побочных эффектов препаратов. Будут ли оба варианта лечения одинаково эффективны? Да, вполне. Получается, что у нас есть выбор из равноценных по эффективности вариантов, и в своем решении мы можем опираться на особенности

образа жизни пациентов, а не только на медицинские параметры. Конечно, такая индивидуализация невозможна без обсуждения с пациентом всех «за» и «против» при выборе тактики лечения.

Опираясь на научные доказательства, собственное клиническое мышление и предпочтения пациента, врач может принять оптимальное решение.

А теперь давайте поговорим о том, как устроен мир доказательной медицины и откуда берутся научные доказательства, на которые потом опирается врач.

2.2. Как устроен научный поиск в медицине

Давайте ненадолго представим, что мы входим в группу медицинских исследователей и предметом нашего научного интереса служит, например, лечение рака желудка. И допустим, что мы хотим понять, добьемся ли мы улучшения результатов лечения, если дополним хирургическую операцию химиотерапией — давайте назовем ее схемой «А».

Для того чтобы понять, какой подход действительно будет лучше, нам нужно провести исследование, которое может выглядеть так: мы берем 100 пациентов с раком желудка, случайным образом делим их на две группы, и одна группа пациентов после операции получает несколько курсов химиотерапии «А», а пациен-

там из второй группы просто выполняют операцию без химиотерапии. После этого пациентов из обеих групп отслеживают в течение некоторого времени, чтобы посмотреть, в какой группе результаты лечения будут лучше.

Результаты могут выглядеть, например, так: в группе пациентов «операция + химиотерапия» процент рецидивов (возвращения заболевания) составит 30%, а в группе, членам которой сделали только операцию, — 40%.

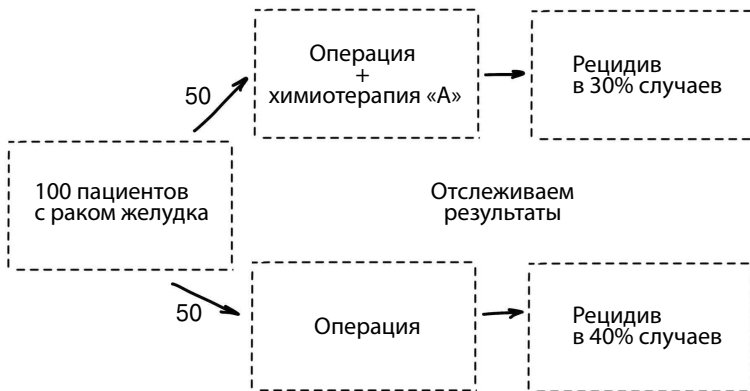


Рис. 6. Схема научного медицинского исследования № 1

Если соблюдена правильная методология исследования (некоторые нюансы методологии мы обсудим позже), то мы можем говорить, что добавление химиотерапии к операции уменьшает вероятность рецидива болезни на 10%, что на самом деле является очень неплохим результатом.

В рамках того же исследования мы можем оценить не только потенциальную пользу от назначения химиотерапии, но и ее потенциальный вред. Вся информация о токсичности лечения и об основных побочных эффектах тоже публикуется по результатам исследования. Более того, в исследованиях часто бывают так называемые подгрупповые анализы — это особый вид анализа, с помощью которого мы можем понять, в каких подгруппах пациентов лечение работает лучше или хуже. К примеру, мы можем выяснить, что именно у пожилых пациентов нет преимуществ от назначения какого-то препарата, а токсичность такого вида лечения выше.

2.3. Исследование проведено: что дальше?

Прочитав результаты исследования (а в идеале врач знакомится с такими данными), мы можем получить большое количество информации о следующих факторах:

- эффективности того или иного лечебного подхода;
- безопасности этого подхода;
- у каких пациентов это лечение работает лучше или хуже.

Допустим, это исследование опубликовано и на основании него химиотерапию «А» стали повсеместно применять после операции для более успешного лечения рака желудка. Но означает ли этот успех то, что любая химиотерапия будет настолько же эффективна при та-

ком диагнозе, как схема химиотерапии «А»? Конечно, нет. А значит ли это, что схема химиотерапии «А» является действительно самой лучшей схемой лечения и дальнейшие научные поиски нужно остановить? Тоже нет, поэтому спустя некоторое время появляется еще несколько полезных исследований, в которых уже оценивают не сам факт добавления химиотерапии к операции, а сравнивают несколько разных схем лечения — допустим, химиотерапию «А» в сравнении с химиотерапией «Б».

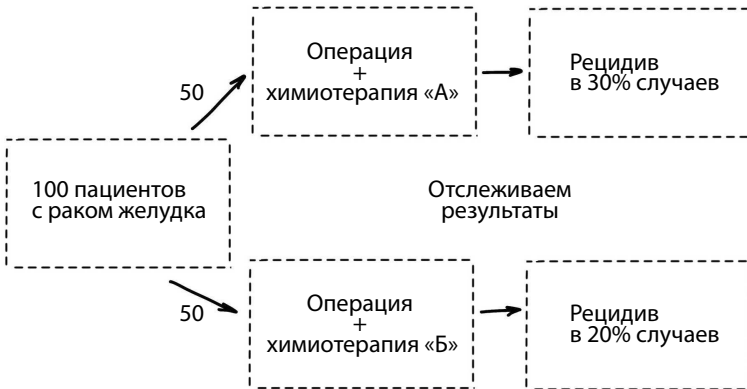


Рис. 7. Схема научного медицинского исследования № 2

Принцип следующих исследований тот же самый: включаем в исследование, допустим, 100 пациентов с раком желудка, снова делим их на две группы: 50 пациентов получают схему «А», а 50 — схему «Б». Мы снова отслеживаем исходы и получаем такие результаты: у пациентов в группе «А» рецидивы наблюдаются в 30% случаев, а в группе «Б» они возникают уже только в 20%. То есть

схема «Б» оказалась лучше, чем «А», на 10% в плане снижения рисков рецидива. Но в то же время эта схема может оказаться, например, более токсичной, и мы не сможем назначать ее любым пациентам. Вся эта информация тоже публикуется, и врач может принимать решения, опираясь на более новые данные.

На сегодняшний день проведено уже бесчисленное множество исследований, и их совокупность отвечает специалистам на огромное количество вопросов: когда лучше проводить химиотерапию — до или после операции? Через какое время после операции оптимально начать химиотерапию? Какие пациенты точно не выигрывают от назначения определенной терапии? На каждый узкий вопрос есть ответ в виде результатов исследования.

Возникает резонный вопрос: неужели все врачи читают результаты всех исследований, которые публикуются в специальной литературе? Безусловно, с некоторыми наиболее важными результатами исследований должен в идеале знакомиться действительно каждый врач, но исследований проводится очень и очень много. Чтобы осознать масштабы того, что изучается, достаточно заглянуть в медицинскую базу публикаций PubMed и посмотреть количество научных публикаций по определенному запросу, например, «breast cancer» (рак молочной железы): таких статей почти 500 тысяч. А количество исследований, которые проходят в настоящее время, можно посмотреть в агрегаторе клинических исследований по тому же запросу — и их тоже очень и очень много.

То есть исследования идут и будут идти постоянно, и даже если врач будет уделять чтению профессиональной литературы по несколько часов ежедневно, то прочитать все публикации все равно не сможет (но, честно говоря, это и не нужно). Поэтому в практике мы пользуемся клиническими рекомендациями. Давайте разберемся, что это такое.

Клинические рекомендации — это сводные рекомендации, которые пишут группы экспертов в какой-либо узкой области. Эти эксперты внимательно следят за важными событиями, перерабатывают все полученные данные.

Вот основные источники качественной информации в области онкологии, которыми пользуюсь я сама и все мои коллеги:

- NCCN (американские рекомендации, они обновляются несколько раз в год);
- ESMO (рекомендации Европейского общества онкологов);
- RUSSCO (рекомендации Российского общества онкологов, обновляются ежегодно);
- АОР (рекомендации Ассоциации онкологов России).

В конце этой книги в приложении № 1 есть список источников, где также можно искать проверенную медицинскую информацию (см. с. 278).

Следует отметить, что в других областях медицины в российские рекомендации могут попадать отдельные пре-

параты без доказанной эффективности, но российские рекомендации по онкологии вполне актуальны и практически не отстают от зарубежных.

Тут возникает закономерный вопрос: если в рекомендациях написано, что и как лечить, то в чем заключается сложность работы врача? Неужели лечение по рекомендациям — это и есть доказательная медицина?

На самом деле это понятие гораздо шире, чем просто чтение пособий (хотя если врач прочитает хотя бы их, то это уже будет хорошо). Принципы доказательной медицины на первый взгляд могут показаться стандартизованными и обезличенными, потому что в ряде случаев мы действительно можем следовать алгоритмам, но на самом деле основа доказательной медицины — именно индивидуальный подход. Давайте посмотрим, в чем он заключается.

2.4. Индивидуализация в доказательной медицине

Противники нередко говорят, что доказательная медицина — это тупое следование алгоритмам, лечение «по стрелочкам» (потому что в клинических рекомендациях общий план лечения для удобства восприятия часто отображают в виде блок-схемы). На самом деле это не так. Пространства для индивидуализации лечения в концепции доказательной медицины ничуть не мень-

ше, чем в альтернативных течениях. Аргументы в подтверждение этого я могу приводить бесконечно — давайте разберем лишь некоторые из них.

- **Подбор лечения в зависимости от биологических особенностей опухоли.**

Сейчас лечение в онкологии становится все более и более персонализированным. Ученые открывают новые биологические особенности, которые можно использовать, чтобы победить опухоль (подробнее об этом мы поговорим в главе о лечении, см. с. 130). В настоящее время врачи понимают, что в одном и том же органе могут появляться опухоли разных типов, которые могут требовать совершенно разного подхода.

- **Подбор лечения в зависимости от стадии заболевания.**

Разные стадии онкологических заболеваний лечатся по-разному — нет никакого универсального рецепта.

- **Индивидуальный подбор дозировки препаратов.**

В онкологии в большинстве случаев мы рассчитываем дозировку индивидуально для каждого пациента с учетом его роста, веса и функционирования внутренних органов.

- **Работа с нестандартными случаями.**

Существует достаточно большой процент пациентов, состояние которых не соответствует типовым стандартам, и при выборе тактики их лечения нельзя использовать общие рекомендации и стандартные блок-схемы. Это

пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями, с необычной формой течения болезни, пациенты с нестандартной реакцией на препараты, а также пациенты, которые по каким-либо причинам получили неоптимальное лечение ранее. Конечно, каждый такой случай требует индивидуального подхода, но по большому счету при любом случае заболевания нужно выбирать терапию индивидуально.

В качестве примера хочу привести клинический случай из своей практики.

На прием пришла пациентка, у которой одновременно было два серьезных заболевания: рак молочной железы с метастазами в кости и хроническая болезнь почек (почечная недостаточность), из-за которой она нуждалась в регулярном диализе. Если бы не проблемы с почками, то этой пациентке можно было бы порекомендовать химиотерапию в сочетании с препаратами для укрепления костей из группы бисфосфонатов. Но сложность ее ситуации заключалась в том, что многие противоопухолевые препараты, которые мы могли бы ей назначить, выводятся из организма именно почками и этой пациентке назначать их нельзя. Бисфосфонаты тоже выводятся почками, и в данном случае их применение тоже невозможно.

Конечно, отдельных клинических рекомендаций для лечения именно такой категории пациентов нет, потому что это слишком узкий вопрос. Но нестандартных ситуаций бывает очень много, и в каждом таком случае требуется то самое врачебное клиническое суждение, о котором было сказано выше, – то есть базовое

медицинское образование. Для данной пациентки мы подобрали комбинацию препаратов, которые, с одной стороны, эффективны при ее заболевании, а с другой стороны, не влияют на почки.

- **Анализ подгрупп.**

Как мы уже говорили выше, из научной публикации можно понять, в какой подгруппе пациентов лечение работает лучше или хуже, и на основании этой информации также можно индивидуализировать медицинское решение.

- **Предпочтения пациента.**

В рассказе о трех китах доказательной медицины я писала, что выбор лечения может зависеть от того, чем занимается человек, и от того, какие у него есть предпочтения. Можно привести очень много примеров подобной индивидуализации лечения. Например, есть ситуации, когда можно сделать равноценный выбор между таблетированной терапией и капельницами, между введением препаратов еженедельно или раз в три недели, и так далее.

- **Этнос имеет значение.**

Критики глобализации в медицине говорят, что доказательная медицина «стрижет всех под одну гребенку», не учитывая этнических различий пациентов. Действительно, провести полноценные исследования для каждой этнической группы достаточно сложно. Чтобы решить эту проблему и добиться большей объективности медицинского знания, современные исследования стараются

делать максимально инклюзивными и включать в них представителей разных этносов.

А еще для некоторых заболеваний и некоторых этносов есть отдельные клинические рекомендации, как, например, для рака желудка в азиатской популяции. Такие отдельные рекомендации появились, потому что оказалось, что разница в течение конкретно этого заболевания в разных этнических группах все же есть.

2.5. Отличие современного подхода от «традиционного»

Раньше в медицине были распространены разные школы. Опыт лечения разных болезней передавался врачами из поколения в поколение, и он мог очень отличаться даже, например, в Москве и Санкт-Петербурге, не говоря уже о разных странах.

Со временем стали развиваться способы обмена информацией, и медицинские знания тоже стали глобальными. Исследовательские группы из разных городов и стран стали проводить совместные исследования и делать совместные публикации, и в итоге в настоящее время у нас есть клинические рекомендации международных сообществ, которыми пользуются врачи по всему миру.

Сейчас благодаря интернету у любого врача есть доступ к большинству актуальных мировых знаний. Клиниче-

ские рекомендации находятся в открытом доступе на сайтах профессиональных сообществ, свежие научные публикации тоже можно добыть бесплатно, а разные школы и разные подходы к терапии остались лишь в некоторых областях медицины, в которых сложно провести объективное исследование.

Хочу сказать несколько слов о врачебном опыте. Применительно к нему мне очень нравится следующая фраза: «Иногда опыт — это многократно повторяющаяся ошибка». Я считаю, что клинический опыт — это очень важно, но в то же время он часто субъективен, а наша память может исказить факты. К тому же многие знания попросту нельзя получить из собственного медицинского опыта. Именно поэтому важно, чтобы врач в работе пользовался не только своим клиническим опытом, но и источниками более объективного знания — результатами исследований.

История медицины знает множество опасных заблуждений, которые передавались из поколения в поколение. К ним относится, например, кровопускание.

КРОВОПУСКАНИЕ

Когда в арсенале медицины было мало средств, кровопускание было популярным способом лечения буквально всех болезней. Начиная с античных времен и до XIX века этим способом лечили гипертонию, лихорадку, туберкулез – все что угодно. Кровь выпускали с помощью так называемого веносечения, и даже существовали рекомендации, при каком заболевании

в какой части тела делать разрез. Происходило это веносечение зачастую в самых антисанитарных условиях, например, на рынках и ярмарках, и занимались этим все кому не лень: цирюльники, знахари и бродячие лекари.

В эффективности кровопускания впервые аргументированно усомнился французский врач П. Луи: он провел исследование, где сравнил результаты лечения инфекционных заболеваний при выполнении кровопускания и без него. Выяснилось, что никакого позитивного эффекта такой метод «лечения», к сожалению, не несет. После этого было проведено много других исследований, где было показано, что кровопускание не только не улучшает результаты лечения, но и даже делает их хуже.

Страшно представить, сколько жизней унесло это опасное заблуждение за свою многовековую историю!

2.6. Что не так с альтернативными течениями медицины?

Чего только не предлагают несчастным пациентам: и клизмы с хреном (серьезно, я видела такой рецепт в «Вестнике ЗОЖ»), и введение перекиси водорода внутривенно, и «авторские схемы БАДов», и курсы по трансформации сознания... Альтернативных течений в медицине очень и очень много, им будет посвящена целая отдельная глава в этой книге, а здесь мы поговорим о том, что с этими направлениями не так с точки зрения доказательной медицины.

Думаю, вы встречали книги, где автор «уникального способа лечения всех болезней» раскрывает свою методику и в подтверждение ее эффективности приводит целый ряд случаев «чудесного исцеления» пациентов, выполнявших его рекомендации. Но тут появляется сразу несколько проблем. Начнем с того, что эти истории могут оказаться выдумкой. В мире науки, когда мы подаем рассказ о клиническом случае в серьезный научный журнал, у нас могут попросить подтверждение реальности этого случая: медицинские документы, снимки и так далее. Но у авторов различных книг и у шаманов, которые ведут блоги, таких подтверждений обычно не просят. И даже если эти истории не являются выдумкой, они могут оказаться всего лишь так называемой ошибкой выжившего.

Ошибка выжившего – это классический пример ошибки, которую может делать наше мышление. И ее отлично иллюстрирует пример взаимоотношений человека и дельфина. Многие слышали истории о том, как тонущего человека спасали дельфины, подталкивая его к берегу. А вдруг мы знаем только о позитивных случаях лишь потому, что люди с противоположным опытом утонули и ничего уже нам не расскажут? Что, если им дельфины не помогли, а наоборот?

И даже если подобные истории чудесных исцелений не являются ошибкой выжившего (что само по себе маловероятно), все равно это не более чем серия случаев, а серия случаев — это тип исследования, который дает почти самые слабые доказательства из возможных.

2.7. Что будет, если не проводить исследования?

Доказательную медицину иногда критикуют (и у нее действительно есть свои недостатки), но на самом деле у нас попросту нет другого инструмента для того, чтобы оценить эффективность и безопасность различных методов лечения. И чем более совершенными будут исследования и более качественными доказательства, тем меньше фатальных ошибок врачи совершат.

В качестве примера расскажу грустную медицинскую историю о цене Непроведенного исследования.

ЦЕНА ОШИБКИ

Аритмия – это неритмичное сокращение сердца. Она часто сопровождается такое грозное заболевание, как инфаркт миокарда, – это болезнь сердца, при которой прекращается доставка крови к какому-либо отделу сердечной мышцы. Если кровоснабжение нарушается на 15-20 минут и более, то соответствующий участок мышцы погибает.

В 1980-х годах у врачей возникла закономерная мысль: раз аритмия – это неприятный и опасный симптом, то, может быть, если заблокировать аритмию при инфаркте, то все будет хорошо и больше пациентов удастся вылечить? В те годы на рынке США были доступны препараты флекаинид и энкаинид, которые успешно использовались для борьбы с аритмией (и даже до сих пор используются). Эти же препараты начали активно

применять для борьбы с аритмией у пациентов с инфарктом миокарда.

К тому времени мир уже был знаком с талидомидовой трагедией¹, и отношение к препаратам было более серьезным, чем в 1960-е годы. Но полноценных фаз клинических исследований еще не было, и препараты применялись в практике без предварительных крупномасштабных исследований.

После нескольких лет использования препаратов исследование все-таки было проведено. Оно называлось CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial). Пациентов с инфарктом миокарда поделили на две группы: одних лечили стандартным на тот момент образом, а второй группе дополнительно назначали флекаинид или энкаинид для подавления аритмии. Результат оказался ошеломляющим: выяснилось, что препараты действительно подавляют аритмию, но при этом увеличивают вероятность смерти от инфаркта в 2,5 раза! К моменту публикации статьи только в США этот препарат успели получить порядка 100 тысяч человек.

А теперь давайте посмотрим на цифры и прикинем, какова цена непроведения качественных исследований до выхода препарата на рынок.

Абсолютные цифры по данным исследования:

- 7,7% смертей в экспериментальной группе;
- 3,0% смертей в контрольной группе;

¹ Т а л и д о м и д — седативное снотворное лекарственное средство, которое прописывали беременным женщинам в качестве успокоительного в 1950–1960 годы. О связанном с ним происшествии поговорим в 10-й главе.

- абсолютная разница – 4,7% (или доля 0,047);
- препарат получили более 100 тысяч человек за несколько лет: $100\ 000 \times 0,047 = 4700$.

4700 – это по самым скромным и примерным расчетам количество смертей, которые связаны именно с применением нового препарата до публикации результатов качественного исследования.

2.8. Несколько терминов из области онкологии

В своей речи мы, онкологи, достаточно часто используем термины, которые пугают пациентов. Чаще всего замешательство вызывают такие фразы, как «пятилетняя выживаемость» (а что, дольше пяти лет не живут?) и многие другие специальные медицинские словосочетания. Давайте поговорим о том, что на самом деле означают эти малопонятные для неспециалистов формулировки и стоит ли их бояться.

Важным термином в онкологии является «выживаемость». Как мы уже говорили ранее, информация о том, как лучше лечить пациентов, берется из результатов исследований, спланированных специальным образом. В эти исследования включаются пациенты с каким-либо очень конкретным подтипом заболевания (например, трижды негативный рак молочной железы), с конкретными стадиями заболевания (например, I–III стадии) и другими важными характеристиками (например, определенное предшествующее лечение, какие-то опреде-

ленные биологические свойства опухоли и так далее). Чаще всего пациентов с этими характеристиками делят на две одинаковые группы: одна получает экспериментальное лечение (например, обычный препарат + дополнительно экспериментальный), а другая — наилучшее стандартное лечение.

Дальше нам нужно выяснить: какое же лечение работает лучше? Чтобы это понять, у врачей и исследователей должны быть какие-то общепринятые меры оценки эффективности лечения, по которым можно будет сравнивать результаты в группах. И в данном случае мы как раз и подбираемся к пугающему термину «выживаемость». Пресловутая выживаемость — это и есть та самая мера эффективности, которую можно сопоставить в группах и сделать выводы о большей или меньшей эффективности экспериментального лечения.

Когда мы говорим об общей выживаемости, то речь идет о вероятности смерти. Однако когда мы используем термин «выживаемость», то очень часто речь может идти и о других событиях. Анализ выживаемости — это просто метод статистики, который позволяет сравнивать вероятности событий в группах. Этим событием может быть, например, рецидив — тогда выживаемость будет называться безрецидивной.

«Пятилетняя выживаемость» — это вероятность прожить в течение пяти и более лет без события (она обычно выражается в процентах). Например, фраза «пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 90%» означает,

что по результатам наблюдения вероятность прожить пять лет без рецидива заболевания составляет 90%. При этом отсечка именно в пять лет взята не потому, что после этого периода все обязательно заканчивается плохо, а просто для унификации результатов, то есть для того, чтобы все врачи пользовались одними и теми же показателями и могли их сопоставлять. Можно проследить за пациентами, например, не пять лет, а три года — тогда такой показатель будет называться «трехлетняя выживаемость».

Для большого количества онкологических заболеваний мы видим такую тенденцию: если по истечении пяти лет наблюдения все в порядке и рецидива нет, то дальше вероятность его возникновения очень небольшая. Таким образом, ничего страшного в словосочетании «пятилетняя выживаемость» нет.

Показатель «выживаемость» можно выразить какими-то средними цифрами, например, можно сказать, что «медиана безрецидивной выживаемости в экспериментальной группе составила 36 месяцев» — это значит, что через 36 месяцев у половины пациентов экспериментальной группы произошел рецидив. Чтобы понять, произойдет ли рецидив у оставшейся половины пациентов (а он может не произойти никогда!), надо продолжать их наблюдать и обследовать.

Мы с вами разобрались с мерами эффективности лечения, а теперь мне хотелось бы сказать еще пару слов о статистической значимости.