

value (2.62 per 100 000) exceeded the equivalent value in the Crimea by 2.4 times. The prevalence (7.86 per 100 000) was also higher than that in the Crimea by 1.7 times.

Conclusion. Taking into account the significant impact of a climatic factor on sarcoidosis epidemiology, the incidence and prevalence of the disease in Northern and Southern regions should be considered polar as for the oblasts of Ukraine. This enables to conclude that the mean incidence of sarcoidosis in Ukraine ranges from 1.1 to 2.6 per 100 000 adult population, whereas the prevalence is from 4.6 to 7,9 per 100 000, which is equivalent to the level of Southern European countries.

Key words: sarcoidosis, epidemiology, incidence.

Ведомости об авторе:

Гуменюк Галина Львовна - доцент кафедри фтизиатрії и пульмонології НМАПО імені П. Л. Шупика. Адресс: Киев, Спуск Протасов Яр, 7, тел.: (044) 270 35 61.

УДК 578.82/83:616.23/24-002.32-07

© Я.О. ДЗЮБЛИК, 2014

Я.О. Дзюблик

АНАЛІЗ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СТРАТЕГІЙ ДІАГНОСТИКИ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ НИЖНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ

Національний інститут фтизиатрії та пульмонології
імені Ф.Г. Яновського НАМН України, м. Київ

Вступ. Етіологічна діагностика негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів (НІНДШ) в даний час залишається вкрай складною і до кінця не вирішеною проблемою. Навіть при використанні широкого спектру мікробіологічних досліджень, встановити етіологію НІНДШ вдається приблизно тільки в половині випадків. Цей факт, з одного боку, вказує на недосконалість сучасної етіологічної діагностики, а з іншого - дозволяє припустити, що нам відомі далеко не всі потенційні збудники хвороб органів дихання, акцентуючи увагу на збудниках вірусної етіології.

Мета. Аналіз та прогнозування ефективності стратегій діагностики респіраторних вірусів, що базуються на застосуванні ПЛР в реальному часі методами ФЕ аналізу.

Матеріали і методи. Вихідні дані щодо чутливості і специфічності тестів (тест-систем) були отримані відповідно до інструкцій виробника, а етіологічний спектр вірусів, що циркулюють серед пацієнтів з негоспітальною пневмонією (НП), оцінювали на основі власних досліджень. В дослідженні був використаний модифікований підхід, заснований на ймовірнісній моделі - "дереві рішень" при оцінці діагностичних стратегій. Прогностичні моделі враховували вартість діагностики, її ефективність, чутливість, специфічність та діагностичний спектр у відсотках для кожного тесту. Під ефективністю тесту розуміли кількість патогенних вірусів, які можуть бути виявлені цим тестом. Вартість кожної діагностичної технології розрахована на основі середніх цін на існуючі послуги, що пропонуються клініко-діагностичними центрами та медичними лабораторіями. Розрахунок економічної ефективності кожної діагностичної стратегії виконаний на основі методу "витрати – ефективність".

Результати. Проведено ФЕ аналіз стратегій етіологічної діагностики інфекцій нижніх дихальних шляхів з використанням швидких ІХА-тестів і методу мультиплексної ПЛР серед дорослих пацієнтів із НП, що виникли після перенесених гострих респіраторних інфекцій або грипу. Оцінено три стратегії: використання тільки швидких ІХА-тестів для виявлення одного збудника (стратегія 1), використання

тільки методу мультиплексної ПЛР на 12 респіраторних вірусів (стратегія 2), а також використання IХА-тестів з наступною верифікацією негативного результату за допомогою мультиплексної ПЛР (стратегія 3). ФЕ аналіз показав, що за умови високої чутливості і специфічності діагностичних тестів (>80%) діагностична стратегія 2 є затратно-ефективною, а його реалізація може знизити вартість однієї діагностичної ефективності (на виявлення одного збудника) на 45 % порівняно з діагностичною стратегією 1 і порівняно з діагностичною стратегією 3 - на 36,2 %.

Висновки. Показано, що незважаючи на відносно високу вартість методу мультиплексної ПЛР, його включення в алгоритм лабораторної діагностики респіраторних вірусів у хворих з НП є економічно обґрунтованим рішенням.

Ключові слова: респіраторні віруси, діагностична стратегія, фармакоекономічний аналіз, метод "витрати-ефективність".

ВСТУП

Етіологічна діагностика негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів (НІНДШ) в даний час залишається вкрай складною і до кінця не вирішеною проблемою [1-3]. Така ситуація пов'язана, в першу чергу, з обмеженням сучасних уявлень про фактори, які призводять до виникнення і розвитку негоспітальних пневмоній (НП) та інфекційних загострень хронічної обструктивної хвороби легень і хронічних бронхітів (ХОЗЛ/ХБ). Навіть при використанні широкого спектру мікробіологічних досліджень, встановити етіологію НІНДШ вдається приблизно тільки в половині випадків. Цей факт, з одного боку, вказує на недосконалість сучасної етіологічної діагностики, а з іншого - дозволяє припустити, що нам відомі далеко не всі потенційні збудники хвороб органів дихання. На користь даного припущення свідчать результати досліджень останніх років, які суттєво розширили і видозмінили традиційні уявлення про етіологію НП та інфекційного загострення ХОЗЛ/ХБ, акцентуючи увагу на збудниках вірусної етіології [4]. Ці результати нерозривно пов'язані з розробкою і впровадженням новітніх технологій та інструментальних молекулярно-біологічних методів досліджень: гібридизаційного аналізу на ДНК-чипах, секвенування, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та інших методів ампліфікації нуклеїнових кислот. В той же час такі технології є досить витратними і можуть бути застосовні тільки в умовах медичних лабораторій та діагностичних центрів професіоналами з високою кваліфікацією, що робить актуальним для нашої країни фармакоекономічне (ФЕ) обґрунтування доцільності їх використання для діагностики респіраторних вірусів у хворих з НІНДШ.

Мета. Аналіз та прогнозування ефективності стратегій діагностики респіраторних вірусів, що базуються на застосуванні ПЛР в реальному часі методами ФЕ аналізу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Серед "інструментів", які застосовуються у фармакоекономічному аналізі, останнім часом найбільш часто використовується метод "витрати-ефективність", який дозволяє розрахувати показники співвідношення витрат до ефективності, збільшення витрат на одиницю ефективності, та комплексно враховує результати застосування кожної діагностичної технології і витрат при її використанні [5- 7].

В дослідженні використаний модифікований підхід, заснований на побудові ймовірнісної моделі - "дерева прийняття рішень" при оцінці діагностичних

ФТИЗИАТРИЯ І ПУЛЬМОНОЛОГІЯ

стратегій [8, 9]. Прогностична модель враховувала вартість діагностики, ефективність діагностичної стратегії залежно спектра виявлення збудників, чутливість, специфічність і діагностичний спектр в процентному вираженні для кожного тесту. Вихідні дані щодо чутливості і специфічності тестів були отримані згідно з інструкціями виробників, а етіологічний спектр вірусів, що циркулюють серед хворих з НП, оцінювався на основі власних досліджень.

В розрахунках використовували дані ефективності та витрат з метою визначення коефіцієнта "витрати-ефективність" діагностичної технології - вартості одиниці ефективності, представлені порівнюваними технологіями (1).

$$CER = \frac{Cost_i}{Ef_i} \quad (1)$$

де

CER - коефіцієнт "витрати-ефективність";

Cost_i - витрати на діагностичну технологію (i), у.о.;

Ef_i - показник ефективності діагностичної технології, од. (l).

Під одиницею ефективності діагностичної технології з точки зору лабораторної діагностики розуміли виявлення кожного збудника або підтвердження його відсутності - дійснопозитивний чи дійснонегативний результат діагностики.

В оцінці також використовували інкрементний метод "витрати-ефективність", що визначає вартість додаткової одиниці ефективності, що надається більш ефективною технологією. Результатом розрахунків за таким методом стало визначення інкрементного коефіцієнта "витрати-ефективність" ICER (2):

$$ICER = \frac{Cost_j - Cost_i}{Ef_j - Ef_i} \quad (2)$$

де

ICER (або ΔCER) - інкрементний коефіцієнт "витрати-ефективність";

Cost_i, Cost_j - витрати на порівнювані діагностичні технології (i, j), у.о.;

Ef_i, Ef_j - показники ефективності порівнюваних діагностичних технологій (i, j), од.

РЕЗУЛЬТАТИ

В осінньо-зимовий період 2009-2010 рр. на тлі розвитку пандемії вірусу грипу А/California/7/2009 (H1N1), були досліджені клінічні зразки (носоглоткові змиви і мокрота) від 112 хворих у віці від 19 до 25 років з НП, що виникла після перенесених гострих респіраторних інфекцій. Для виявлення та ідентифікації респіраторних вірусів були застосовані експрес-методи діагностики: ПЛР в режимі реального часу в мультиплексному форматі та прості/швидкі ІХА-тести на основі імунохроматографічного аналізу. Результати дослідження представлені на рис. 1.

В основу прогностичної ймовірнісної моделі було покладено алгоритм етіологічної діагностики респіраторних вірусів у пацієнтів з НП [11]. Кожна стратегія етіологічної діагностики респіраторних вірусів представляє

аналітичну модель або дерево рішень, що відображає можливі діагностичні статуси пацієнтів (дійснопозитивний, хибнопозитивний, дійснонегативний і хибнонегативний). Під дійснопозитивним та дійснонегативним результатом діагностики розуміють виявлення інфекційного агента при його наявності, та невиявлення – при його відсутності. Аналогічно під хибнопозитивним та хибнонегативним результатом діагностики розуміють хибне виявлення інфекційного агента при його відсутності, та хибне невиявлення – при його наявності. За умови хибнопозитивного або хибнонегативного діагностичного статусу пацієнта діагностична ефективність стратегії дорівнювала нулю.

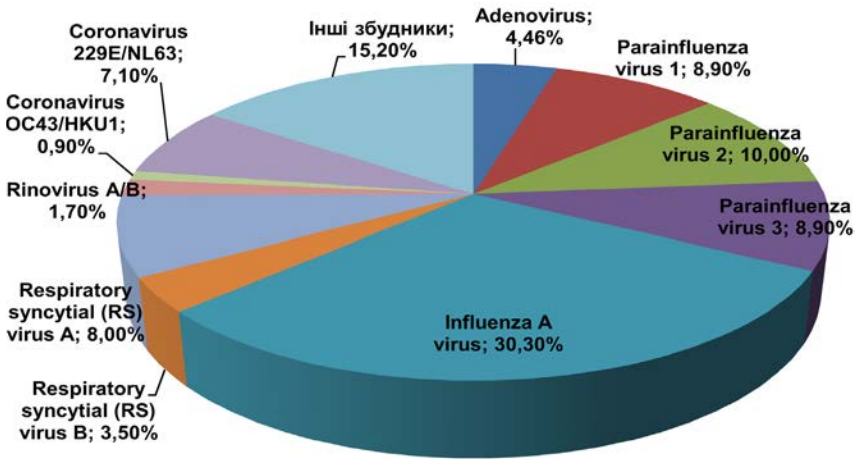


Рис. 1. Спектр респіраторних вірусів серед хворих з НП

На основі власних досліджень було розглянуто три стратегії вибору: застосування швидких ІХА -тестів на 1 збудник (стратегія 1), мультиплексної ПЛР на 12 респіраторних вірусів, серед яких 1 може бути виявлений ІХА-тестами (стратегія 2). Включення в одну стратегію послідовно пари методів досліджень обґрунтовувалося необхідністю верифікації негативного результату діагностики, оскільки його отримання може бути розцінено як "хибнонегативний" результат і не виключало можливого інфікування (стратегія 3 як комбінація стратегій 1 і 2).

Враховуючи те, що в Україні широко застосовуються ІХА-тести на грип А/В, респіраторні аденовіруси та РС-вірус, стратегії були розраховані на прикладі цих вірусів. Першим етапом ФЕ досліджень стало проведення однофакторного аналізу чутливості рентабельності кожної з запропонованих стратегій в залежності від зміни діагностичного спектру циркулюючих вірусів.

Встановлено, що за умови високої чутливості і специфічності тестів (більше 80%) діагностична стратегія 2 (метод мультиплексної ПЛР для виявлення 12 збудників) є затратно-ефективною, а її впровадження дозволяє знизити витрати на одиницю діагностичної ефективності (один виявлений збудник) в середньому на 45% порівняно з діагностичною стратегією 1, а впровадження діагностичної стратегії 3 порівняно з діагностичною стратегією 1 – в середньому на 36,2% (рис. 2).

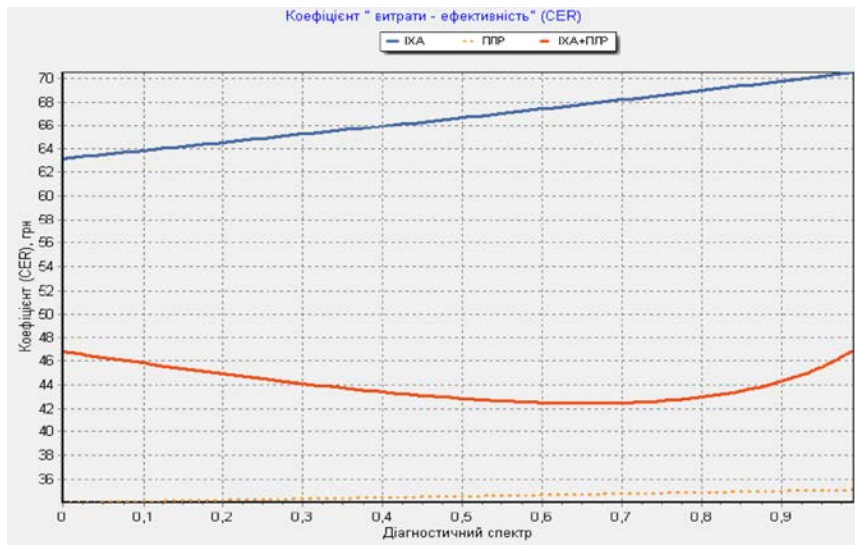


Рис. 2. Аналіз чутливості коефіцієнта CER від діагностичного спектру збудників

Дослідження залежності аналітичної моделі від зміни етіологічного спектра респіраторних вірусів дозволило виявити максимальний економічний ефект стратегії 3 порівняно зі стратегією 1 – в середньому 37,9% при значному рівні діагностичного спектру ICA-тестів (85-100%) (рис. 3).

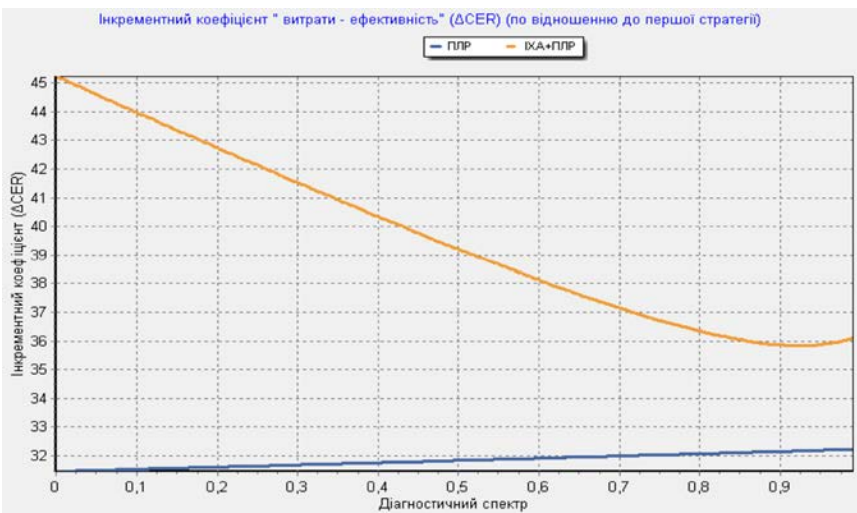


Рис. 3. Аналіз чутливості коефіцієнта Δ CER від діагностичного спектру збудників

Невизначеність двох та більше параметрів кожної стратегії вимагала проведення багатofакторного аналізу. В такому випадку використовували метод імітаційного моделювання Монте-Карло, а кожен з параметрів визначається в межах 95% довірчого інтервалу.

Результати проведення багатofакторного аналізу представлені на рис. 4-6. Вони свідчать, що навіть за умови широкого діапазону невизначеності параметрів, стратегія 2 є затратно-ефективною порівняно зі стратегією 1 та 2.

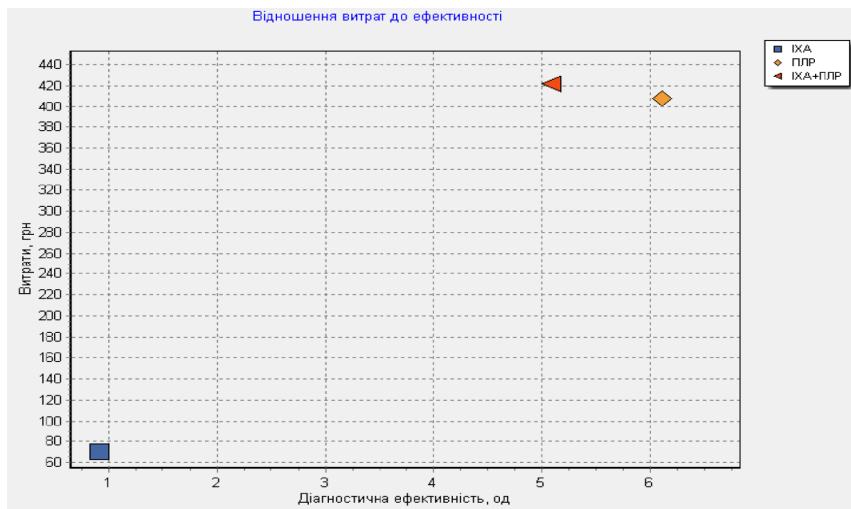


Рис. 4. Відношення витрат до ефективності кожної діагностичної стратегії (багатofакторний аналіз чутливості)

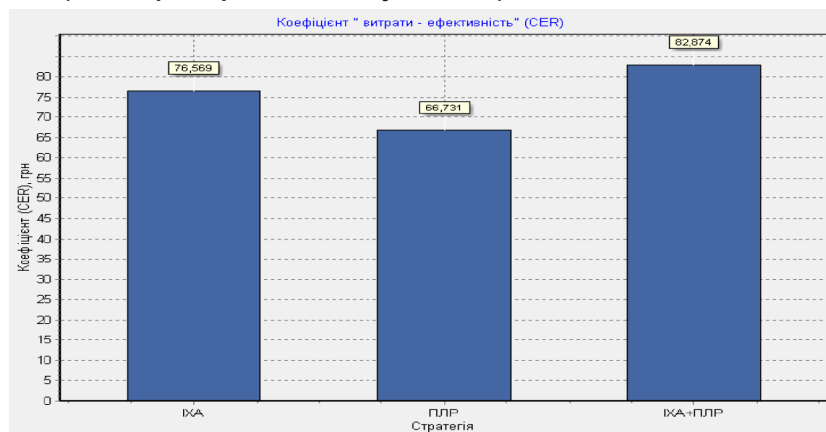


Рис. 5. Середнє значення коефіцієнта CER (багатofакторний аналіз чутливості)

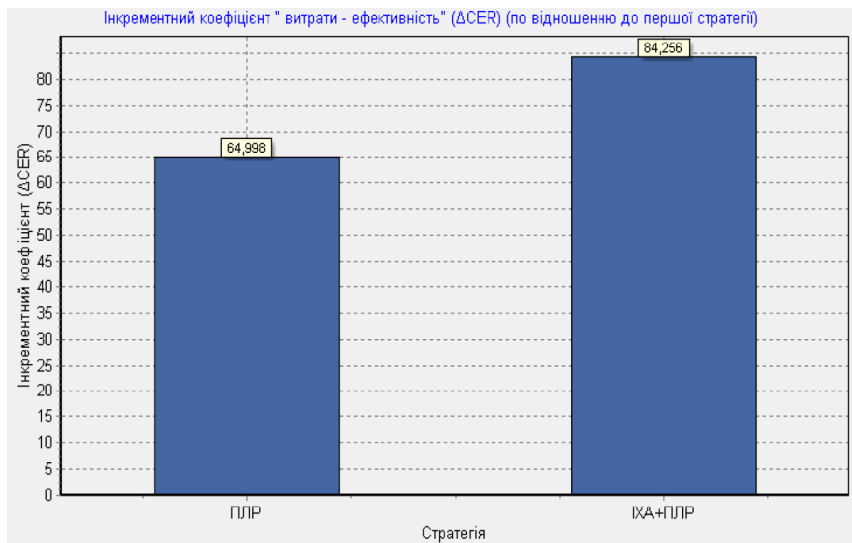


Рис. 6. Середнє значення коефіцієнта ΔCER (багатофакторний аналіз чутливості)

ВИСНОВКИ

В роботі представлені результати застосування аналітичних підходів для оцінки ефективності діагностичних стратегій на основі швидких ІХА-тестів і методу мультиплексної ПЛР в реальному часі для одночасної ідентифікації 12 вірусів – збудників ГРВІ та НП. Показано, що, не дивлячись на відносно високу вартість, впровадження методу ПЛР в стратегії діагностики респіраторних вірусів є економічно обґрунтованим рішенням. Визначено, що економічний ефект при виборі методу мультиплексної ПЛР має слабку залежність від зміни етіологічного спектра збудників, який може бути значущим, навіть якщо запропонована діагностична стратегія буде застосовуватися лабораторією цілий рік, у тому числі в сезон з найменшою поширеністю респіраторних вірусних інфекцій в людській популяції. Запропоновані рішення можуть бути надалі використані не тільки для аналізу і прогнозування ефективності діагностичних технологій, але й інших медичних технологій, які передбачають оцінку та клініко-економічне обґрунтування специфічної терапії при респіраторних вірусних інфекціях.

Література

1. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. [и др.]//. –М., 2010. –106 с.

2. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина I / Ю. І. Феценко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2012. – № 4. – С. 5-17.

3. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов). Частина II / Ю. І. Фещенко, О. А. Голубовська, К. А. Гончаров [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 1. – С. 5-21.

4. Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію / О. Я. Дзюблик, І. В. Дзюблик, Р. Є. Сухін [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2010. - № 1. – С. 27–30.

5. Comparison of viral isolation and multiplex real-time reverse transcription-PCR for con-firmation of respiratory syncytial virus and influenza virus detection by an-tigen immunoassays / R. S. Liao, L. L. Tomalty, A. Majury [et al.] // J. Clin. Microbiol.-2009.-№ 47.- P.527-532.

6. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное с приложениями / П. А. Воробьев, М. В. Авксентьева, О. В. Борисенко [и др.] // М.: Ньюдиамед, 2008. – 778 с.

7. Филиппенко Н. Г. Методические аспекты клинико-экономического исследования: метод. рекомендации для студентов, ординаторов, аспирантов мед. вузов, врачей и провизоров / Н. Г. Филиппенко, С. В. Поветкин // КГМУ. - Курск: КГМУ, 2003. - 20 с.

8. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections/ J. V. Mahony, G. Blackhouse, J. Babwah [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. - 2009. - № 47(9). - P.2812-2817.

9. Дзюблик Я.А. Экономическое обоснование целесообразности использования метода полимеразной цепной реакции для диагностики внебольничных вирусных инфекций нижних дыхательных путей / Я.А. Дзюблик, С.А. Соловьев, И.В. Дзюблик // тезисы докл.VII научно–практ. конф. с междунар. участием «Молекулярная диагностика–2010».– М., 2010.– Т.5.–С.42.

10. Базові питання добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію: навч. посібник для лікарів / І. В. Дзюблик, А. М. Щербінська, Т. А. Александріна; ред. І. В. Дзюблик. - К.: Олпрінт, 2007. - 171 с.

11. Дзюблик Я.О. Алгоритм етіологічної діагностики негоспітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів / Я.О. Дзюблик, О.В. Обертинська // Укр. пульмонол. журнал. – 2013. – №3 (Додаток). – С. 112-113.

Я.А. Дзюблик

Анализ и прогнозирование эффективности стратегий диагностики внебольничных вирусных инфекций нижних дыхательных путей

**Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии
имени Ф.Г.Яновского, Киев**

Введение. Этиологическая диагностика внебольничных инфекций нижних дыхательных путей (ВИНДП) в настоящее время остается крайне сложной и до конца не решенной проблемой. Даже при использовании широкого спектра микробиологических исследований, установить этиологию ВИНДП удается примерно только в половине случаев. Этот факт, с одной стороны, указывает на несовершенство современной этиологической диагностики, а с другой - позволяет предположить, что нам известны далеко не все потенциальные возбудители болезней органов дыхания, акцентируя внимание на возбудителях вирусной этиологии.

Цель. Анализ и прогнозирование эффективности стратегий диагностики респираторных вирусов, основанных на применении ПЦР в реальном времени методами ФЭ анализа.

Материалы и методы. Исходные данные по чувствительности и специфичности тестов были получены в соответствии с инструкциями изготовителя, а этиологической спектр вирусов, циркулирующих среди пациентов с внебольничной пневмонией (ВП), оценивали на основе собственных исследований. В исследовании был использован модифицированный подход, основанный на вероятностной модели - "дерево решений" при оценке диагностических стратегий. Прогностические модели учитывали стоимость диагностики, ее эффективность, чувствительности, специфичности и диагностический спектр в процентах для каждого теста. Под эффективностью теста понималось количество патогенных вирусов, которые могут быть обнаружены этим тестом. Стоимость каждой диагностической технологии рассчитана на основе средних цен на существующие услуги, предлагаемые клинико-диагностическими центрами и медицинскими лабораториями. Расчет экономической эффективности каждой диагностической стратегии выполнен на основе метода "затраты – эффективность".

Результаты. Проведен ФЭ анализ стратегий этиологической диагностики инфекций нижних дыхательных путей с использованием быстрых ИХА-тестов и мультиплекс ПЦР взрослых пациентов с ВП, возникающие после острых респираторных инфекций. Оценены три стратегии: использование только быстрых ИХА-тестов для выявления одного возбудителя (стратегия 1), использование только метода мультиплексной ПЦР на 12 респираторных вирусов (стратегия 2), а также использование ИХА-тестов с последующей верификации его отрицательного результата с помощью мультиплексной ПЦР (стратегия 3). ФЭ анализ показал, что при условии высокой чувствительности и специфичности диагностических тестов (>80%) диагностическая стратегия 2 (метод мультиплексной ПЦР на 12 возбудителей) является затратно-эффективной, а его реализация может снизить стоимость единицы диагностической эффективности (на выявление одного возбудителя) на 45%, по сравнению с диагностической стратегией 1 и по сравнению с диагностической стратегией 3 - на 36,2%.

Выводы. Было показано, что несмотря на относительно высокую стоимость метода мультиплексной ПЦР, его включение в алгоритм лабораторной диагностики респираторных вирусов у больных с ВП является экономически обоснованным решением.

Ключевые слова: респираторные вирусы, диагностическая стратегия, фармакоэкономический анализ, метод "затраты–эффективность".

Ya.O. Dzyublyk

Analysis and Forecasting of the Efficiency of Strategies for Diagnosing Community-Acquired Viral Low Respiratory Tract Infections

SI "Yanovsky National Institute of Phthisiology and Pulmonology", Kyiv

Introduction. The etiologic diagnosis of community-acquired low respiratory tract infections (CALRTI) currently remains extremely a complex and incompletely solved problem. Even if it is used a wide range of microbiological studies, the establishment of the CALRTI etiology manages only in about half cases. This fact, on the one hand, is indicative of imperfect modern etiologic diagnosis, and on the other - suggests that we can detect not all the potential pathogens of respiratory diseases, focusing on viral pathogens. These results are inextricably linked with the development and introduction of new technologies that were costly and can only be applied into medical laboratories

and diagnostic centers with highly qualified professionals that makes it relevant for our country pharmaco-economic (PE) rationale for the use of the diagnosis of respiratory viruses patients with CALRTI.

The aim. Analysis and projecting of the effectiveness of strategies for diagnosis of respiratory viruses, based on the use of real-time PCR with PE analysis methods.

Materials and methods. Baseline data on the sensitivity and specificity of tests were obtained according to the manufacturer's instructions, and etiological spectrum of viruses circulating among patients with CAP, was assessed on the basis of own research. The study used a modified approach based on the probabilistic model - "decision tree" while evaluating diagnostic strategies. Prognostic model took into account cost of diagnosis, diagnostic efficiency, sensitivity, specificity and diagnostic spectrum in percentage for each test. As efficiency of test it was taken number of pathogens that could be detected with this test. The cost of each diagnostic technology was estimated based on average prices for existing services offered by clinical and diagnostic centers and medical laboratories. Calculation of the cost-effectiveness of each diagnostic strategy was performed with the "cost-effectiveness" method.

Results. It was conducted pharmaco-economic analysis of strategies for the etiologic diagnosis of lower respiratory tract infections using rapid tests and multiplex PCR of adult patients with community-acquired pneumonia, arising after acute respiratory infections. It was considered three following strategies: use of only rapid tests to identify one pathogen (strategy 1), use of only multiplex PCR for 12 respiratory viruses (strategy 2), as well as the use of rapid tests with subsequent verification of its negative result with multiplex PCR (strategy 3). Pharmaco-economic analysis showed that under condition of high sensitivity and specificity of diagnostic tests (>80%) diagnostic strategy 2 (multiplex PCR method for 12 pathogens) is costly-effective, and its implementation could reduce the cost per unit of diagnostic efficiency (revealed one pathogen) by 45%, comparing with the diagnostic strategy 1, and diagnostic strategy 3 - by 36.2%.

Conclusions. It was shown that in spite of the relatively high cost of multiplex PCR method, its inclusion into the algorithm of laboratory diagnosis of respiratory viruses in patients with CAP is an economically viable solution.

Key words: respiratory viruses, diagnostic strategy, pharmaco-economic analysis, "cost-effectiveness" method.

Відомості про авторів

Дзюблик Ярослав Олександрович – с. н. с., Національний інститут фтизиатрії та пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України. Адреса: Київ, вул. М. Амосова, 10.

УДК 616.23/25

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2014

*П.Ф.Дудка, Д.В.Добрянський, Р.І.Ільницький,
О.І.Бодарецька*

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ФАРМАКОТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ ЗАГОСТРЕННЯМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Вступ. Згідно прогнозів експертів ВООЗ, до 2020 року хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) посідає 3-тє місце серед причин смертності та інвалідності дорослого населення розвинутих країн.