

## **ФОРМУВАННЯ МЕТОДОЛОГІЇ ФАРМАКОЕКОНОМІЧНОГО АНАЛІЗУ СТРАТЕГІЙ СКРИНІНГУ ПАТОЛОГІЙ-ПРЕДИКТОРІВ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**

**С.О. Соловйов, О.В. Ковалюк, І.В. Дзюблик, О.А. Олійник**

**Резюме.** У роботі запропоновано підхід до проведення фармакоекономічного (ФЕ) аналізу стратегій скринінгу патологій-предикторів раку шийки матки (РШМ) серед жінок різного віку в Україні. Такий підхід заснований на моделі природного процесу розвитку РШМ на популяційному рівні та використанні відповідних лабораторних тестів: цитологічному дослідженні (Пап-тесту) та ВПЛ-тесту. Представлено загальну концепцію оптимізації таких стратегій скринінгу на основі ФЕ аналізу. Клінічні інформаційні системи, засновані на таких підходах, необхідні для підтримки прийняття рішень експертами охорони здоров'я при виборі оптимальних схем скринінгу жінок України на патології шийки матки.

**Ключові слова:** стратегія діагностичного скринінгу, рак шийки матки, фармако-економічний аналіз.

Рак шийки матки (РШМ) знаходиться на другому місці серед онкологічних патологій, що зустрічаються у жінок в усьому світі. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, показники захворюваності на РШМ протягом останнього десятиліття неухильно зростали і на сьогоднішній день вдвічі перевищують аналогічні дані західно- та північноєвропейських країн [1–5].

Численними науковими дослідженнями доведена і науково обґрунтована етіопатогенетична роль високоонкогенних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ) у розвитку РШМ. За різними оцінками принаймні 80% жінок віком до 50 років інфіковані ВПЛ, з яких у приблизно 95% випадків ВПЛ буде самоелімінуватись з організму, в той час, як серед 3,1–3,4% жінок, інфікованих ВПЛ, буде розвиватись РШМ [7–10]. Особливістю РШМ є його безсимптомний перебіг, тому він став об'єктом інтенсивних обстежень, в першу чергу з застосуванням цитологічного дослідження мазків за Папаніколау (Пап-тесту). Такі обстеження спрямовані на виявлення передракових аномальних клітин в тканинах шийки матки, до того, як вони стануть причиною онкоутворення. Виявлення таких клітин та подальше медичне втручання є сьогодні одним з основних складових компонентів профілактики РШМ. Проте в останні роки алгоритм лабораторної діагностики ВПЛ-асоційованих патологій шийки матки відповідно до міжнародного консенсусу включає в себе і молекулярно-генетичні дослідження, які найчастіше називають ВПЛ-тестами, що дозволило суттєво підвищити чутливість виявлення передраку і РШМ [11–15].

Головною метою стратегій скринінгу є профілактика РШМ, тому розробка методів оптимізації відповідної стратегії використання Пап-тестів, ВПЛ-тестів або їх певних комбінацій має вирішальне значення. Такі методи оптимізації зазвичай засновані на математичних моделях, що описують природну історію розвитку РШМ [16, 17]. В наших попередніх дослідженнях було проаналізовано результати ВПЛ-тесту та цитологічного дослідження жінок різних вікових груп з різних регіонів України з огляду на розвиток дисплазій [18]. Для підвищення якості діагностики патологій шийки матки та індикації ВПЛ-триггеру РШМ, а також зменшення витрат на їх проведення, доцільним є розробка перспективного підходу при виборі не тільки методу дослідження, але й комплексної стратегії скринінгу ВПЛ-асоційованих дисплазій як патологій-предикторів РШМ.

**Мега дослідження:** теоретичне обґрунтування підходів до фармако-економічного аналізу стратегій скринінгу патологій-предикторів раку шийки матки з використанням методів аналітичного моделювання.

### **Матеріали та методи**

В основі запропонованої нами методології лежить модифікована модель природного процесу розвитку захворювання на РШМ з урахуванням інфікування ВПЛ та ВПЛ-асоційованих дисплазій як патологій – предикторів цієї патології (рис. 1) [19].

Вважається, що кожна жінка з народження і до певного віку знаходиться в здоровому стані, після чого протягом одного циклу (року) може перейти в один зі станів, що характеризуються наявністю патологій-предикторів розвитку РШМ. Під такими патологіями розуміють цервікальні інтраепітеліальні неоплазії (CIN або ЦІН) різного ступеня тяжкості (ЦІН1, ЦІН2 та ЦІН3), а саме появу нетипових клітин в епітелії шийки матки. До стану дисплазії, не асоційованої з відомими типами ВПЛ, відбувається перехід безпосередньо зі здорового стану. Перехід в стан ВПЛ – асоційованої дисплазії, що може привести до РШМ та пов'язаного з ним летального випадку, відбувається після інфікування найпоширенішими [16, 18] або іншими високоонкогенними типами ВПЛ [13, 15].

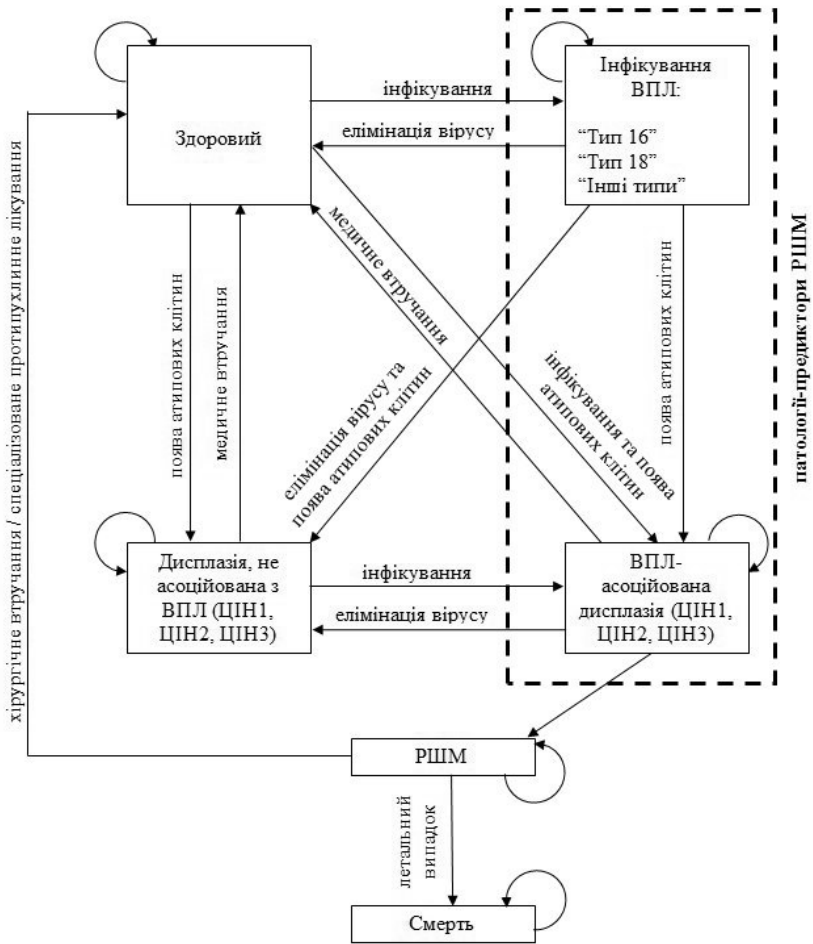


Рис. 1. Популяційна модель процесу розвитку РШМ.

### Результати дослідження та їх обговорення

Фармакоеконімічний (ФЕ) аналіз стратегій скринінгу патологій-предикторів РШМ проводиться з використанням методу «витрати – корисність» [20, 21]. У розрахунках використовуються дані корисності та витрат з метою визначення коефіцієнта «витрати – корисність» певної стратегії скринінгу в кожному віці  $a$  – вартості одиниці корисності, представлені порівнюваними діагностичними технологіями [3].

$$CUR = \frac{Cost_i}{U_i} \quad (1)$$

де CUR – коефіцієнт "витрати – корисність";

Cost<sub>i</sub> – витрати на діагностику та / або лікування, у.о.;

U<sub>i</sub> – значення корисності певної стратегії скринінгу, од.

Значення корисності стратегій діагностичного скринінгу представляє собою очікувані переваги для здоров'я при виборі відповідної стратегії. Наступні показники (фактори) можуть бути використані для об'єктивного визначення такої корисності:

1. очікуване зниження числа випадків захворюваності на РШМ;
2. очікуване зниження кількості летальних випадків, пов'язаних з РШМ;
3. очікувана кількість збережених років життя для обстеженого населення.

Кожен з цих показників не суперечить один одному та загальній меті багатофакторної оптимізації, і є альтернативами, на які мають орієнтуватись експерти при прийнятті рішень щодо різних схем та варіантів скринінгу на патології – предиктори РШМ. Так, мінімізація захворюваності на РШМ безсумнівно приводить до мінімізації кількості летальних випадків, що в свою чергу є інструментом для максимізації кількості збережених років життя. Таким чином, при визначенні корисності стратегії діагностичного скринінгу та вирішенні задачі оптимізації може бути використаний кожен з визначених вище факторів.

Метод ФЕ аналізу «витрати – корисність» досить часто використовують в комбінації з методами математичного моделювання. В якості такого інструменту до вибору оптимального варіанту використовується підхід, заснований на побудові ймовірнісної математичної моделі – "дерева прийняття рішень". Гілки дерева являють собою альтернативи стратегічного вибору (схеми діагностики) з ймовірністю настання подій і кінцевим результатом – витратами на кожну діагностичну технологію і її ефективністю або корисністю протягом одного року життя (рис. 2).

Для проведення ФЕ аналізу визначають сумарний коефіцієнт «витрати – корисність» за співвідношенням сумарної корисності (попереджених випадків захворювання, летальних випадків чи збережених років життя) за весь життєвий період до сумарних витрат на діагностику та лікування протягом цього часу. При цьому під оптимальним розуміють такий алгоритм програми скринінгу протягом життя жінки, при якому, враховуючи можливі переходи зі стану в стан (рис. 1), протягом кожного року використовується така комбінація цитологічних досліджень та ВПЛ – тесту (рис. 2), що середній коефіцієнт «витрати – корисність» є мінімальним [4].

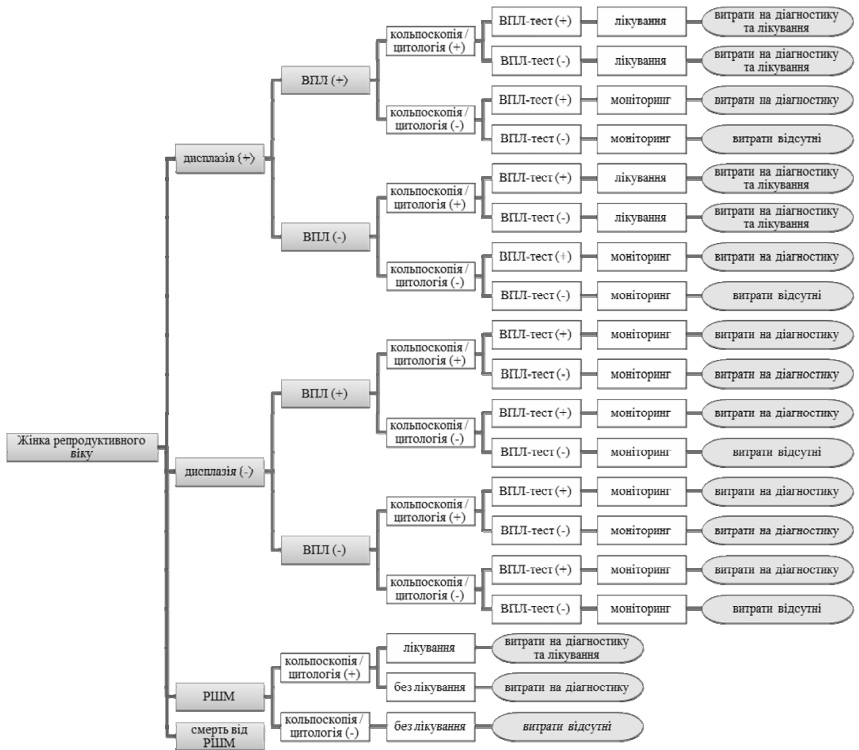


Рис. 2. Дерево прийняття рішень з огляду на стан жінки протягом року

$$\overline{CUR} = \frac{\sum Cost_i}{\sum U_i} \rightarrow \min \quad (2)$$

де  $\overline{CUR}$  – коефіцієнт «витрати – корисність»;

$Cost_i$  – витрати на діагностику та / або лікування при  $i$ -тому скринінгу, у.о.;

$U_i$  – значення корисності стратегії  $i$ -того скринінгу, од.

### Висновки

РШМ залишається однією з основних причин, пов'язаних з онкологією летальних випадків серед жінок як в усьому світі, так і в Україні. Через безсимптомну природу захворювання до пізніх стадій, скринінг є важливим інструментом профілактики РШМ та зниження смертності,

пов'язаної з цим захворюванням. Оскільки ризик розвитку ВПЛІ – асоційованих дисплазій, як предикторів РШМ, залежить від віку, ми запропонували підхід до оптимізації стратегій скринінгу на основі моделі природного розвитку цервікального канцерогенезу та дерева прийняття рішень, що може бути використано для визначення економічно ефективних стратегій скринінгу. Результати представляють загальне уявлення про застосування ФЕ аналізу на основі методу «витрати-корисність» як ефективного інструменту клініко-лабораторного менеджменту хворих з патологіями шийки матки в Україні.

### Література

1. National Cancer Institute (NCI) (2007). Available online via [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.cancer.gov>. – Назва з екрану.
2. Bruni L. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 2015-04-08.
3. Статистичні дані Національного канцер-реєстру України [Електронні документи]. – Режим доступу: <http://www.ncru.inf.ua/publications/index.htm>
4. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg [et al.] // JNCI. – 2009. – Vol. 101(2). – P. 88–99.
5. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials / G. Ronco // Lancet. – 2014. – Vol. 383. – P. 524–532.
6. Zur Hausen H. Papillomavirus infections – a major cause of human cancers / H. Zur Hausen // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. – 1996. – Т. 1288, № 2. – P. 55–78.
7. U.S. Center for Disease Control and Prevention (2004) Genital HPV Infection – CDC Fact Sheet [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV.htm>. – Назва з екрану.
8. Kuehn BM. CDC panel backs routine HPV vaccination / BM. Kuehn // J Am Med Assoc. – 2006. – Vol.296(6). – P.640–641.
9. Multiparameter calibration of a natural history model of cervical cancer / JJ Kim, KM Kuntz, NK Stout [et al.] // Am J Epidemiol. – 2007. – Vol. 166(2). – P. 137–150.
10. Цитологический скрининг рака шейки матки (пособие для врачей) / Л.С. Болгова [и др.]. – К., 2007. – 148 с.
11. Efficacy of HPV DNA Testing With Cytology Triage and/or Repeat HPV DNA Testing in Primary Cervical Cancer Screening / P. Naucler, W. Ryd, S. Törnberg [et al.] // JNCI. – 2009. – Vol. 101 (2). – P. 88–99.
12. Ronco G. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials / G. Ronco // Lancet. – 2014. – 383. – P. 524–532.
13. Нові аспекти лабораторної діагностики папіломавірусної інфекції / О.В. Ковалюк, І.В. Дзюблик, І.Г. Костенко [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2012. – № 2(60). – С. 28–34.
14. Moyer VA. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement / VA. Moyer // Annals of Internal Medicine. – 2012. – Vol.156(12). – P. 880–891.

15. Віруси папіломи людини високого канцерогенного ризику у жінок різних вікових груп в Україні / Г.П. Артемчук, Н.Й. Потокій, О.В. Ковалюк, І.В. Дзюблик // Профілактична медицина. – 2014. – № 3–4 (23). – С. 34.

16. Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis / E Myers, D McCrory, K Nanda [et al.] // Am J Epidemiol. – 2000. – 151. – P.1158–1171.

17. Khatibi M. Applying a Simple Model of Cost Effectiveness Study of HPV Vaccine for Iran / M. Khatibi, H. Rasekh // Iran J Pharm Res. – 2015. – V.14(2). – P. 635–649.

18. Математичне моделювання функцій корисності основних стратегій скринінгу патологій шийки матки / С.О. Соловійов, Г.П. Артемчук, С.М. Копичко [та ін.] // Сборник трудов Международной научной конференции имени Г.А. Таран “Интеллектуальный анализ информации” (ИАИ-2015). – 2015. – С. 225–230.

19. Van de Velde N. Understanding differences in predictions of HPV vaccine effectiveness: A comparative model-based analysis / N Van de Velde, M Brisson, MC Boily // Vaccine. – 2010. – Vol. 28(33). – P. 5473–5484.

20. Клинико-экономический анализ. Изд. 3-е, доп. с прилож. / П.А. Воробьев [и др.]. – М. : Ньюдиамед. – 2008. – 778 с.

21. Белоусов Ю. Б. Основы фармакоэкономических исследований / Ю.Б. Белоусов, Д. Ю. Белоусов, В. П. Комарова. – М. : ООО «Издательство ОКИ», июнь, 2000 г. – 87 с.

## **ФОРМИРОВАНИЕ МЕТОДОЛОГИИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СТРАТЕГИЙ СКРИНИНГА ПАТОЛОГИЙ-ПРЕДИКТОРОВ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

**С.А. Соловьёв, Е.В. Ковалюк, И.В. Дзюблик, Е.А. Олейник**

**Резюме.** В работе предложен подход к проведению фармакоэкономического (ФЭ) анализа стратегий скрининга патологий-предикторов рака шейки матки (РШМ) среди женщин разного возраста в Украине. Такой подход основан на модели естественного процесса развития РШМ на популяционном уровне и использовании соответствующих лабораторных тестов: цитологическом исследовании (Пап-теста) и ВПЧ-теста. Представлена общая концепция оптимизации таких стратегий скрининга на основе ФЭ анализа. Клинические информационные системы, основанные на таких подходах, необходимы для поддержки принятия решений экспертами здравоохранения при выборе оптимальных схем скрининга женщин Украины на патологии шейки матки.

**Ключевые слова:** стратегия диагностического скрининга, рак шейки матки, фармакоэкономический анализ.

## **FORMATION OF PHARMACOECONOMIC ANALYSIS METHODOLOGY FOR SCREENING STRATEGIES OF PATHOLOGIES-PREDICTORS OF CERVICAL CANCER**

**S.O. Soloviov, O.V. Kovalyuk, I.V. Dziublyk, O.A. Oliinyk**

**Summary.** The article presents approach to pharmacoeconomic (PE) analysis of screening strategies of pathologies-predictors of cervical cancer (CC) among women of different age groups in Ukraine. This approach is based on the population model of the natural process of the CC development and the use of appropriate laboratory tests: cytology

*(Pap tests) and HPV testing. A general concept of optimization of screening strategies based on the PE analysis was proposed. Clinical information systems based on such approaches are necessary to support decision-makers and health experts when choosing optimal schemes screening women of Ukraine for cervical pathologies.*

**Key words:** *strategy of diagnostic screening, cervical cancer, pharmacoeconomic analysis.*

УДК 616.24-002.5-036.1:[612.017.1:616-008.6]:616.36-002-022.7:578.891

## **ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТУБЕРКУЛЬОЗУ В ОСІБ, КОІНФІКОВАНИХ ВІЛ ТА ВІРУСОМ ГЕПАТИТУ С, ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ІМУНОДЕФІЦИТУ**

**М.М. Сукач, Г.Ф. Марченко**

**Резюме.** *Стаття присвячена особливостям перебігу туберкульозу у хворих, коінфікованих ВІЛ та вірусом гепатиту С. Проаналізовано частоту виявлення легеневих та позалегевих форм захворювання, особливості респіраторного та інтоксикаційного синдромів в залежності від кількості CD4<sup>+</sup>-клітин.*

**Ключові слова:** *ВІЛ-інфекція, хронічний гепатит С, туберкульоз, коінфекція.*

Актуальність проблеми ВІЛ-інфекції зумовлена її широким поширенням як в Україні, так і в світі. На сьогодні зареєстровано більше 36 млн ВІЛ-інфікованих у світі, і їх кількість зростає щорічно [1]. Враховуючи спільні шляхи передачі захворювання часто супроводжується інфікуванням гепатотропними вірусами. Поширеність хронічного гепатиту С (ХГС) серед споживачів внутрішньовенних наркотичних речовин становить, за даними літератури, 72–95% [2, 3]. Однак ВІЛ-інфекція, навіть за умов коінфекції з ХГС, не призводить до летальних наслідків і не є основною причиною смерті хворих. Раніше вважалося, що наявність ХГС у хворого практично не впливає на ефективність антиретровірусної терапії (АРТ) та на імунологічні, вірусологічні та клінічні прояви прогресування ВІЛ-інфекції. Проте результатами численних досліджень останніх років доведено, що коінфекція з ВІЛ має виражений вплив на життєвий цикл вірусу гепатиту С (ВГС) та природній перебіг ВГС-інфекції, прискорюючи прогресування захворювання печінки [3–5]. Саме інфікування *M. tuberculosis* та розвиток туберкульозу є фатальним для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Дані літератури про клінічний перебіг та особливості терапії суперечливі [6–8]. Необхідно також зазначити, що протитуберкульозні та антиретровірусні препарати мають виражену гепатотоксичну дію, що спричинює розвиток токсичного гепатиту і більш глибоке порушення функціонального стану печінки за умов наявності у хворого хронічного гепатиту С [9, 10].