

УДК 616.988:615.281.8.001.8

А. Я. Дзюблик<sup>1</sup>, О.В. Обертинская<sup>2</sup>, С.А. Соловьев<sup>2</sup>, И.В. Дзюблик<sup>2</sup>

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ СТРАТЕГИЙ ДИАГНОСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ ЧЕЛОВЕКА

<sup>1</sup>ГУ “Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины”, г. Киев, Украина,<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

*В работе проведен анализ эффективности стратегий этиологической диагностики инфекций нижних дыхательных путей среди взрослых больных с внебольничной пневмонией (ВП), возникающих после перенесенных ОРВИ. Был применён метод “затраты-эффективность” с использованием аналитических моделей. Рассмотрены следующие стратегии применения только быстрых ИХА-тестов, только мультиплексной ПЦР, а также применения быстрых ИХА-тестов с последующей верификацией их отрицательного результата методом мультиплексной ПЦР. Показано, что, не смотря на относительно высокую стоимость метода мультиплексной ПЦР, его включение в алгоритм лабораторной диагностики респираторных вирусов у пациентов с ВП является экономически обоснованным решением.*

**Ключевые слова:** респираторные вирусы, диагностическая стратегия, фармакоэкономический анализ, метод “затраты-эффективность”, аналитическая модель.

До недавнего времени диагностические лаборатории нашей страны широко использовали традиционные методы выявления возбудителей внебольничных инфекций нижних дыхательных путей (ВИНДП). Они включали в себя как методы классической бактериологии, так и традиционные методы вирусологии [6, 7]. Сегодня в лабораторную практику активно внедряются быстрые тесты на основе иммунохроматографического анализа (ИХА-тесты) для диагностики возбудителей как бактериальной, так и вирусной этиологии. Такие ИХА-тесты используются для обнаружения пневмококков (*S. pneumoniae*) и легионелл (*L. pneumophila*), вирусов гриппа А и В, респираторных аденовирусов и РС-вируса [3, 4]. Быстрые тесты просты как в постановке, так и в оценке результатов, не требуют специальных навыков, оборудования и условий специализированных лабораторий, и позволяют выявить возбудитель “у постели больного”. В то же время они характеризуются уровнем чувствительности от 70 до 90%, что говорит о достаточно большом количестве

полученных ложноотрицательных реакций, что значительно ограничивает их использование в случае высокой распространенности инфекции, при этиологической расшифровке “вирусно-вирусных” и “вирусно-бактериальных” микст-инфекций. Такие ложноотрицательные результаты приводят к необходимости проведения дополнительных исследований для подтверждения диагноза с расходом бюджетных средств, а также не позволяют достоверно выявить этиологический агент. Кроме того, возможность сочетанного инфицирования несколькими возбудителями, которые не сможет выявить данный метод диагностики, осложняет течение болезни, что также обосновывает необходимость проведения исследований максимально возможного спектра возбудителей ВИНДП. В пользу последнего утверждения свидетельствуют исследования последних лет, которые существенно расширили и видоизменили традиционные представления об этиологии внебольничных пневмоний (ВП). Открытие новых респираторных вирусов, таких как метапневмовирус человека, вирус острого респираторного синдрома (SARS) связанный с коронавирусами, вирус птичьего гриппа А (H5N1), коронавирусы NL63 и HKU1 и бокавирусы человека, пандемический “свиной” вирус гриппа А (H1N1), поставило новые цели и задачи перед лабораторной диагностикой вирусных инфекций. Внедрение в медицинскую практику мультиплексной ПЦР — системы для выявления целого спектра актуальных респираторных вирусов, в том числе и новых, как нельзя лучше решает поставленные задачи. Целый ряд тест-систем в настоящее время коммерчески доступен и для Украины и могут выявлять от 4–6 до 12 различных респираторных вирусов. В то же время молекулярно-генетические технологии являются довольно дорогими и могут быть применимы только в условиях высокоспециализированных лабораторий и крупных диагностических центров профессионалами с высокой квалификацией [8, 9, 11, 12, 14, 15].

© А.Я. Дзюблик, О.В. Обертинская, С.А. Соловьев, И.В. Дзюблик

Целесообразность применения метода мультиплексной ПЦР для диагностики ВИНДП требует проведения фармакоэкономического анализа и определения наиболее эффективной диагностической стратегии в диагностике ВИНДП среди доступных на сегодня в Украине, что и послужило целью нашего исследования.

### Материалы и методы

Анализ эффективности стратегий диагностики респираторных вирусов человека проводили с применением принципов фармакоэкономики на основе модифицированных алгоритмов диагностики респираторных вирусов у пациентов с ВП и аналитической модели на его основе, которая позволила проанализировать новые диагностические стратегии с применением быстрых ИХА-тестов и метода мультиплексной ПЦР [5, 13]. Рассмотрены три стратегии применения только быстрых ИХА-тестов на 1 возбудитель (стратегия 1), только ПЦР на 12 респираторных вирусов (стратегия 2). В связи с возможностью получения ложноотрицательных результатов при выявлении антигенов респираторных вирусов методом ИХА, верифицировали отрицательные результаты ИХА-тестов с помощью ПЦР (комбинированная стратегия 3).

Фармакоэкономический (ФЭ) анализ проводился с использованием метода “затраты — эффективность”, который позволил рассчитать показатели соотношения затрат к эффективности и приращения затрат на единицу эффективности, как это описано в литературе [1, 2]. В расчетах использовали коэффициент “затраты-эффективность” диагностической технологии (1).

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

где CER — коэффициент “затраты-эффективность”;  $Cost_i$  — затраты на диагностическую технологию (i), у.е.;  $Ef_i$  — показатель эффективности диагностической технологии (i);

$$i=1, j=2.$$

За единицу эффективности диагностической технологии с точки зрения вирусологии и лабораторной диагностики принимали выявление каждого возбудителя либо подтверждения его отсутствия — истинно положительный или истинно отрицательный результат диагностики.

В оценке также использовали инкрементальный метод “затраты-эффективность”, определяю-

щий стоимость дополнительной единицы эффективности, предоставляемой более эффективной технологией. Определяли инкрементальный коэффициент “затраты-эффективность” ICER (2):

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

где ICER (или  $\Delta CER$ ) — инкрементальный коэффициент “затраты-эффективность”;  $Cost_i, Cost_j$  — затраты на сравниваемые диагностические технологии (i, j), у.е.;  $Ef_i, Ef_j$  — показатели эффективности сравниваемых диагностических технологий (i, j);

$$i=1, j=2.$$

Была использована аналитическая модель, которая учитывала стоимость диагностики, эффективность диагностической стратегии в зависимости частоты выявления возбудителей на основе данных клиничко-лабораторных исследований, чувствительность (S), специфичность (Sp) и диагностический спектр (P) для каждого теста. Под чувствительностью теста понимали вероятность положительного результата диагностики при его использовании, а под специфичностью — вероятность отрицательного результата. Под диагностическим спектром понимали частоту (вероятность с точки зрения теории вероятностей) выявления возбудителей данным тестом. Исходные данные по чувствительности и специфичности тестов получали согласно инструкциям производителей либо литературным источникам, а этиологический спектр вирусов, циркулирующих среди больных с ВП, оценивали на основе собственных клиничко-лабораторных наблюдений.

Аналитическая модель представлена в виде дерева решений как инструмента выбора оптимального варианта при наличии неполной или недостаточно достоверной клиничко-лабораторной информации [1, 2, 10]. Ветви дерева означают альтернативы стратегического выбора с вероятностями наступления событий и конечным результатом.

После выбора и построения аналитической модели на ее основе производили необходимые расчеты средневзвешенных значений затрат и эффективности, а также коэффициентов CER и  $\Delta CER$  (рис. 1–3).

Расчет коэффициентов CER и  $\Delta CER$  производили по формулам (1–2) на основе полученных средневзвешенных значений затрат и эффективности.

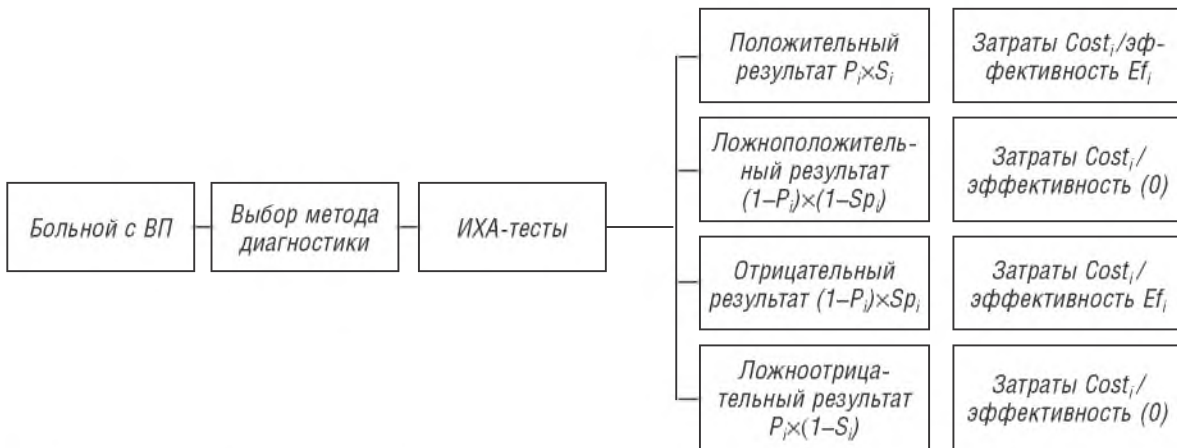


Рис. 1. Аналитическая модель оценки стратегии (1) только ИХА-тестами

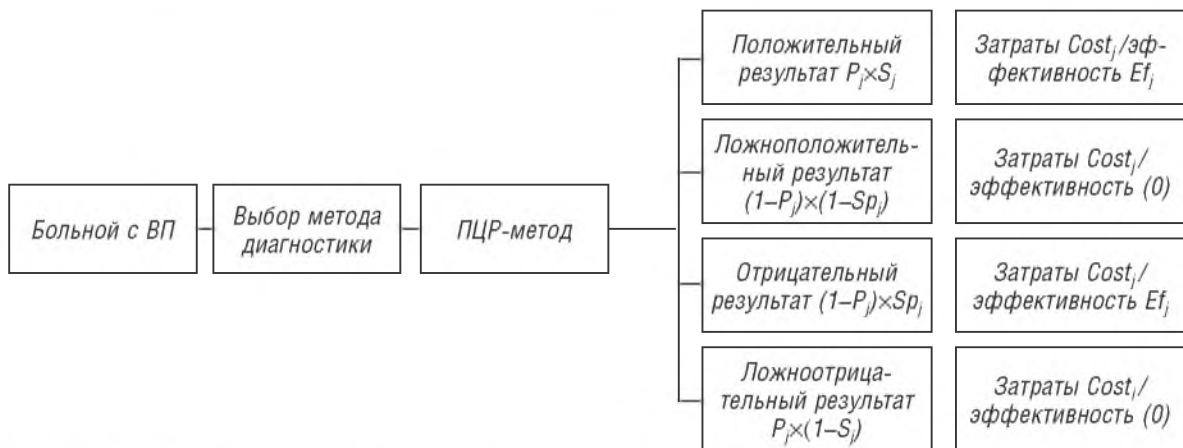


Рис. 2. Аналитическая модель оценки стратегии (2) диагностики только ПЦР-методом

### Результаты и обсуждение

В осенне–зимний период 2009–2010 гг. на фоне развития пандемии вируса гриппа A/California/7/2009(H1N1), были исследованы и проанализированы клинические образцы (носоглоточные смывы и мокрота), полученные от 112 больных в возрасте от 19 до 25 лет с ВП, возникшей после перенесенных острых респираторных инфекций. Для этиологической диагностики ВП использовали мультиплексную ПЦР и быстрые тесты. Была проведена амплификация нуклеиновых кислот на оборудовании MyCycler (BioRad, США) с помощью коммерческих наборов Seeplex® RV12 ACE Detection (Seegen, Корея), в результате которой одновременно выявлялись фрагменты генома 12 респираторных вирусов.

Положительные образцы на вирус гриппа А отбирали и проводили их амплификацию с использованием коммерческих наборов Seeplex®FluA ACE Subtyping (Seegen, Корея) для установления

наиболее распространенных субтипов вируса гриппа А: пандемического — influenza A (H1N1 — swine), сезонного — influenza A (H1N1), сезонного — influenza A (H3N2) и птичьего — influenza A (H5N1). Детекцию результатов проводили методом горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле с последующим документированием на оборудовании GeiDoc (BioRad) (США).

Для выявления антигенов респираторных аденовирусов были использованы быстрые ИХА-тесты “Cito Test ADENORESP” (CerTest Biotec. S.L., Испания). Результаты исследования представлены в таблице 1.

Стоимость каждой диагностической технологии оценивалась на основе средних каталожных цен текущего года на услуги, предлагаемые диагностическими центрами в гг. Киеве и Чернигове (табл. 2).

ФЭ анализ модели показал, что при условии высокой чувствительности и специфичности тестов (больше 80%) диагностическая стратегия 2 (ПЦР-метод на 12 возбудителей) является

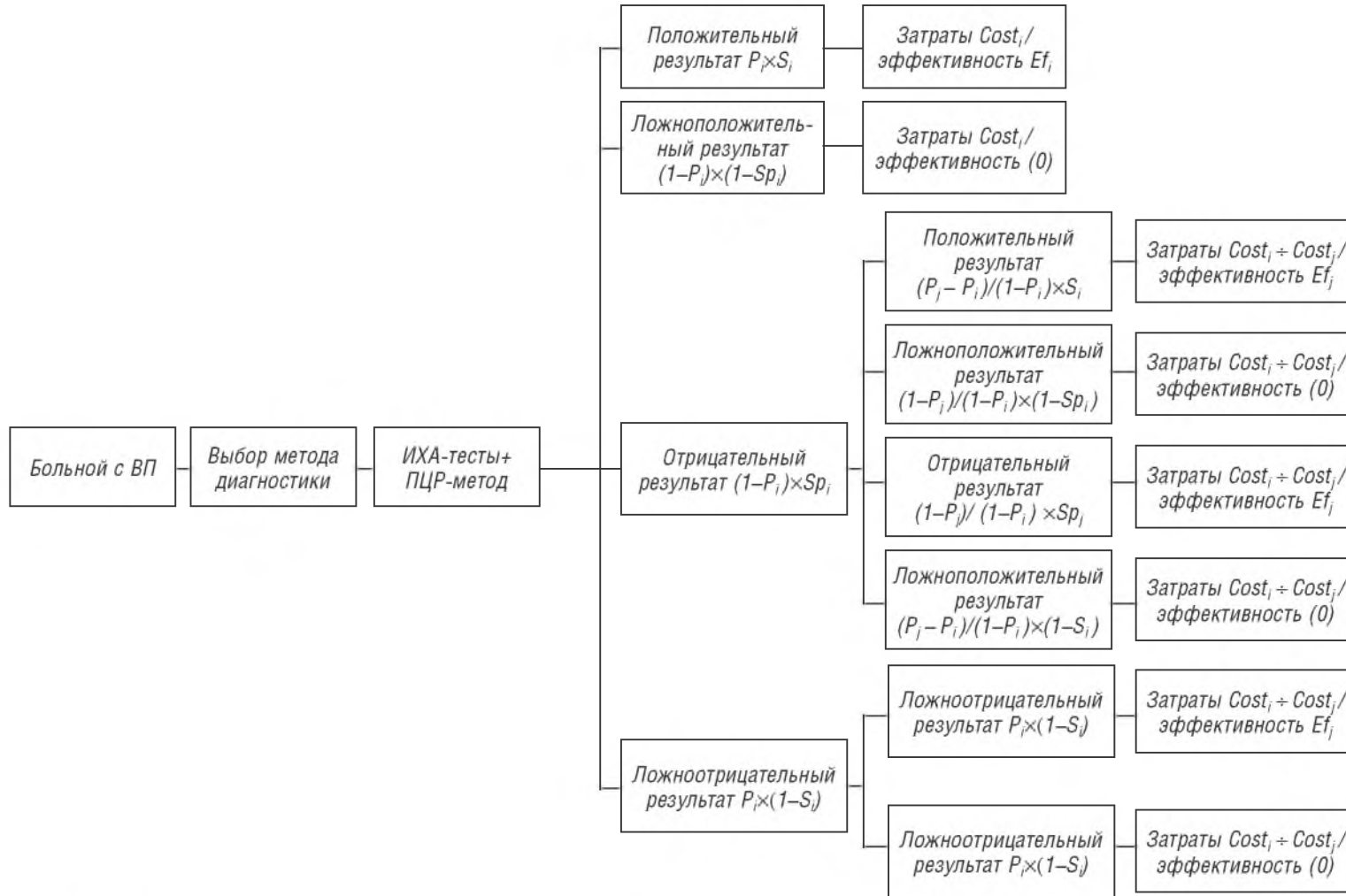


Рис. 3. Аналитическая модель оценки комбинированной (ИХА+ПЦР) диагностической стратегии (3)

**Таблица 1.** Спектр респираторных вирусов среди больных с ВП

Возбудитель	Положительный результат (абсолютное количество)	Положительный результат, %
Adenovirus	5	4,46%
Metapneumovirus	0	0%
Parainfluenza virus 1	10	8,9%
Parainfluenza virus 2	12	10,0%
Parainfluenza virus 3	10	8,9%
Influenza A virus	34	30,3%
Influenza B virus $\Delta$	0	0%
Respiratory syncytial (RS) virus B	4	3,5%
Respiratory syncytial (RS) virus A	9	8,0%
Rinovirus A/B	2	1,7%
Coronavirus OC43/НКУ1	1	0,9%
Coronavirus 229E/NL63	8	7,1%
Всего	95	84,8%

**Таблица 2.** Сравнимые диагностические технологии и их параметры

Диагностическая технология (1) (ИХА-тесты)	Диагностическая стратегия (2) (ПЦР-метод)	Сравнение диагностических спектров
чувствительность — 85% специфичность — 95% диагностический спектр (ДС) — 4,46% (аденовирусы) стоимость — 60 грн. эффективность — 1 ед.	чувствительность — 95% специфичность — 98% диагностический спектр — 84,8% (аденовирусы, метапневмовирусы, вирусы парагриппа 1, вирусы парагриппа 2, вирусы парагриппа 3, вирусы гриппа А, вирусы гриппа В, респираторно-синцитиальные вирусы А, респираторно-синцитиальные вирусы В, риновирусы А/В, коронавирусы OC43/НКУ1, коронавирусы 229E/NL63) стоимость — 400 грн. эффективность — 12 ед.	$P_1$ входит в $P_2$

затратно-эффективной, а ее внедрение позволяет снизить затраты на единицу диагностической эффективности (один выявленный возбудитель) на 45% по сравнению с диагностической стратегией 1, а внедрение диагностической стратегии 3 — на 36,2% (табл. 3).

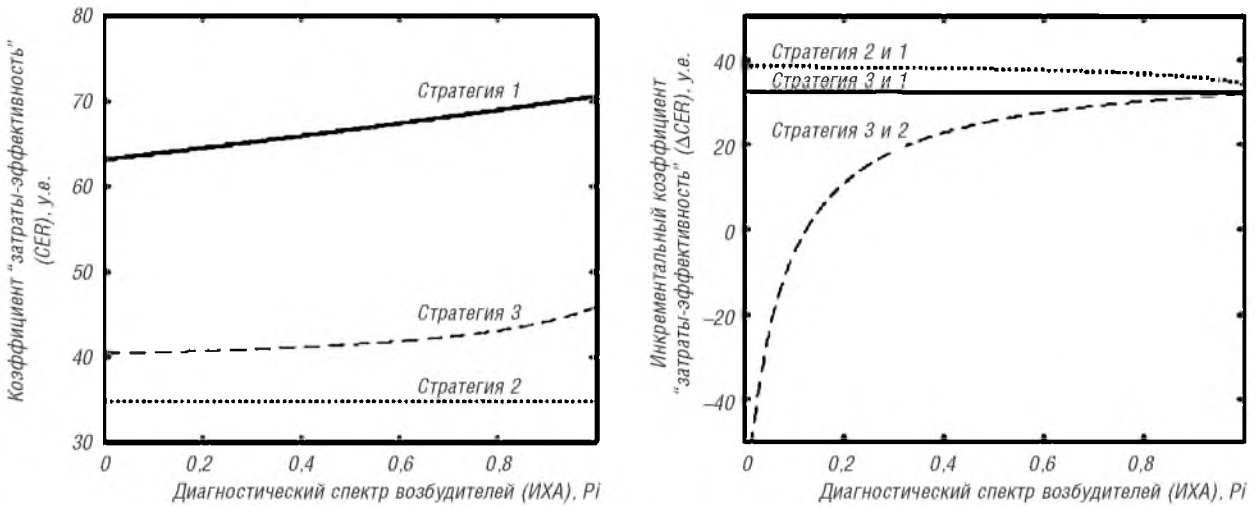
Исследование зависимости аналитической модели от изменения этиологического спектра респираторных вирусов позволило выявить максимальный экономический эффект стратегии 3 по сравнению со стратегией 1 — 37,9% при рас-

пространности возбудителей, которые могут быть выявлены ИХА-тестами, на уровне 61,5%. Стратегия 3 по отношению к стратегии 2 оказалась неэффективной при распространенности возбудителей ниже 12,5% (рис. 5).

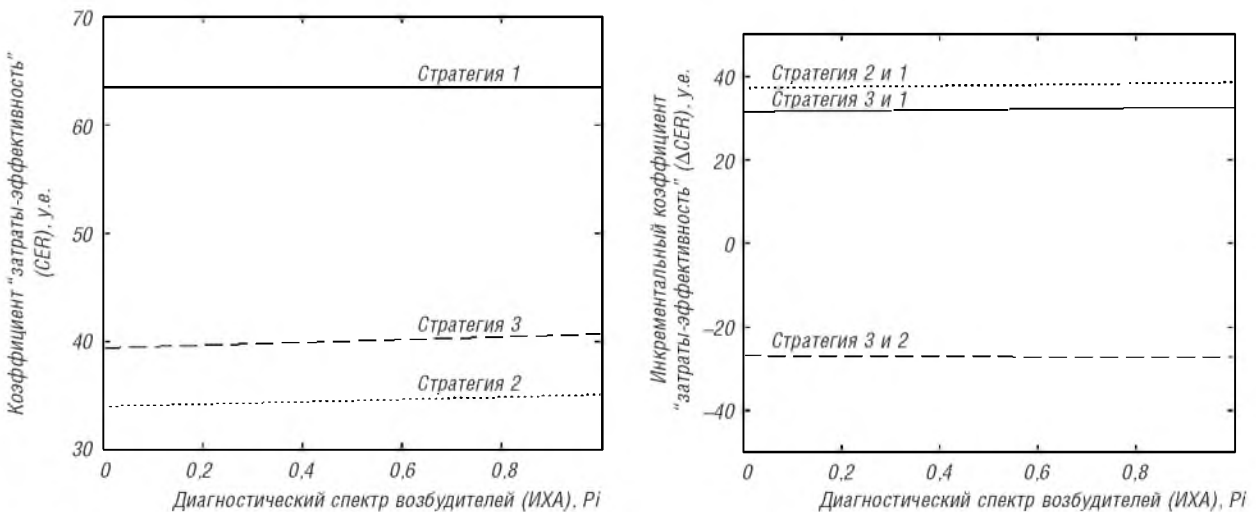
В то же время результаты исследования не показали значительного изменения коэффициентов  $GER$  и  $\Delta GER$ , а также экономического эффекта при возможном изменении распространенности возбудителей, которые могут быть выявлены с помощью мультиплексной ПЦР (рис. 5).

**Таблица 3.** Расчет показателей затрат для каждой диагностической стратегии а по отношению к стратегии 1

Стратегия диагностики	Средневзвешенная эффективность диагностической стратегии, ед.	Расходы на диагностику, грн.	Коэффициент CER, грн./1 возбудитель	Инкрементальный коэффициент $\Delta CER_a$ , грн./1 дополнительный возбудитель	Экономический эффект а, %
Стратегия 1 (ИХА)	0,946	60	63,45	—	—
Стратегия 2 (ПЦР)	11,45	400	34,92	32,35	45%
Стратегия 3 (ИХА+ПЦР)	10,5	460	40,5	38,22	36,2%



**Рис. 4.** Анализ чувствительности коэффициентов CER и  $\Delta CER$  от диагностического спектра возбудителей (ИХА-тесты)



**Рис. 5.** Зависимость коэффициентов CER и  $\Delta CER$  от диагностического спектра возбудителей (ПЦР-метод)

**Выводы**

Появление новых респираторных вирусов постоянно стимулирует разработку эффективных диагностических технологий, стоимость которых может значительно варьировать. Внедрение новой

молекулярно-генетической технологии многими рассматривается как надстройка к традиционным методам выявления возбудителя, что неизбежно увеличивает финансовые расходы на этиологическую диагностику. В нашей работе представлены

результати применення аналітичних підходів для оцінки діагностических стратегій як на основі недорогих швидких ІХА-тестів, так і на платформі мультиплексної ПЦР. Показано, що, не зважаючи на відносно високу вартість, впровадження методу мультиплексної ПЦР в стратегію діагностики респіраторних вірусів серед пацієнтів з НП є економічно обґрунтованим рішенням. Аналіз чутливості розробленої моделі показав, що економічний ефект при виборі методу мультиплексної ПЦР має слабку

залежність від зміни етіологічного спектра збудителів і буде значимим, навіть якщо запропонована діагностическа стратегія буде застосовуватися круглодобово, в тому числі в сезон найменшої поширеності респіраторних вірусних інфекцій в популяції. Запропоновані рішення і моделі можуть бути в подальшому використані не тільки для фармакоекономічного аналізу діагностических технологій респіраторних вірусних інфекцій, але і інших актуальних вірусних інфекцій людини.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Основы фармакоэкономических исследований / Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов, В.П. Комарова // М.: ООО "Издательство ОКИ", 2000. — 87 с.
2. Воробьев П.А. 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.
3. Дзюблик І.В. Використання СІТО TEST INFLUENZA A+B у вірусологічній практиці для діагностики грипу / І.В. Дзюблик, С.Г. Вороненко, А.П. Міроненко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. — 2007. — № 4. — С. 81–83.
4. Дзюблик І.В. Прості/швидкі тести в діагностиці вірусних інфекцій / І.В. Дзюблик, О.В. Обертинська // Лабораторна діагностика. — 2008. — № 4 (46). — С. 3–9.
5. Дзюблик О.Я. Алгоритм етіологічної діагностики не госпітальних інфекцій нижніх дихальних шляхів / О.Я. Дзюблик, О.В. Обертинська // Укр. пульмонолог. журнал. — 2013. — № 3 (Додаток). — С. 112–119.
6. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник / За ред. В.П. Широбокова. — 2-е вид. — Вінниця: Нова Книга, 2011. — 952 с.
7. Посібник з медичної вірусології / За ред. В.М. Гіріна — К.: Здоров'я, 1995. — 368 с.
8. 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.
9. Спектр збудників та їх чутливість до антибактеріальних препаратів у хворих на не госпітальну пневмонію з нетяжким перебігом, які не потребують госпіталізації / Р.Є. Сухін, О.Я. Дзюблик, О.О. Мухін [та ін.] // Український хіміотерапевтичний журнал. — 2005. — № 1–2. — С. 45–50.
10. 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.
11. Liao R.S. Comparison of viral isolation and multiplex real-time reverse transcription-PCR for confirmation of respiratory syncytial virus and influenza virus detection by antigen immunoassays / R.S. Liao, L.L. Tomalty, A. Majury [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2009. — Vol. 47 (3). — P. 527–532.
12. Mahony J. Development of a respiratory virus panel test for detection of twenty human respiratory viruses by use of multiplex PCR and a fluid microbead-based assay / J. Mahony, S. Chong, F. Merante [et al.] // J. Clin. Microbiol. — 2007. — Vol. 45 (9). — P. 2965–2970.
13. Mahony J.B. Cost analysis of multiplex PCR testing for diagnosing respiratory virus infections / J.B. Mahony, G. Blackhouse, J. Babwah [et al.] // Journal of Clinical Microbiology. — 2009. — Vol. 47 (9). — P. 2812–2817.
14. Mahony J.B. Detection of respiratory viruses by molecular methods / J.B. Mahony // Clin. Microbiol. Rev. — 2008. — Vol. 21 (4). — P. 716–747.
15. Smit M. Comparison of the NOW Influenza A & B, NOW Flu A, NOW Flu B, and Directigen Flu A+B assays, and immunofluorescence with viral culture for the detection of influenza A and B viruses / M. Smit, K.A. Beynon, D.R. Murdoch, L.C. Jennings // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. — 2007. — Vol. 57 (1). — P. 67–70.

## АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ НОВИХ СТРАТЕГІЙ ДІАГНОСТИКИ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСІВ ЛЮДИНИ

О.Я. Дзюблик<sup>1</sup>, О.В. Обертинська<sup>2</sup>, С.О. Соловйов<sup>2</sup>, І.В. Дзюблик<sup>2</sup>

ДУ "Національний інститут фізичної та пульмонології ім.Ф.Г. Яновського НАМН України", Київ, Україна  
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, кафедра вірусології, Київ, Україна

В роботі проведено аналіз ефективності стратегій етіологічної діагностики інфекцій нижніх дихальних шляхів серед дорослих хворих з негоспітальними пневмоніями (НП), що виникають після перенесених ГРВІ. Був застосований метод "витрати-ефективність" з використанням аналітичних моделей. Розглянуто стратегії застосування тільки швидких ІХА-тестів, тільки мультиплексної ПЛР, а також застосування швидких ІХА-тестів з подальшою верифікацією їх негативного результату методом мультиплексної ПЛР. Показано, що не зважаючи на відносно високу вартість методу мультиплексної ПЛР, його включення в алгоритм лабораторної діагностики респіраторних вірусів у пацієнтів з НП є економічно обґрунтованим рішенням.

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

## ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF NEW STRATEGIES FOR DIAGNOSING HUMAN RESPIRATORY VIRUSES

O. Dzyublyk<sup>1</sup>, O. Obertinskaya<sup>2</sup>, S. Soloviyov<sup>2</sup>, I. Dzyublyk<sup>2</sup><sup>1</sup>SI "The F.G. Yanovsky National Institute of Tuberculosis and Pulmonology named after of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Virology, Kiev, Ukraine

The paper presents analysis of the effectiveness of strategies for the etiologic diagnosis of lower respiratory tract infections in adult patients with community-acquired pneumonia (CAP), arising after an ARI. Method was used "cost — effectiveness" of using analytical models. There were considered the following strategies for the use of only rapid tests, only multiplex PCR and application of rapid tests with subsequent verification of its negative result with multiplex PCR. 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, pharmacoeconomic analysis, "cost-effectiveness" method, analytical model.

УДК: 616.71–007.17/235:616.36–002.2–022.6

В.Ф. Марієвський, Т.Л. Мартинович

## ВПЛИВ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ НА ФОРМУВАННЯ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ВІРУСНІ ГЕПАТИТИ

ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України", м. Київ

*У роботі на підставі вивчення стану сполучної тканини і структурно-функціонального стану кісткової тканини представлені частота та ступінь тяжкості остеопенічного синдрому у хворих на хронічні вірусні гепатити.*

**Ключові слова:** дисплазія сполучної тканини, структурно-функціональний стан кісткової тканини, хронічні вірусні гепатити, остеопенічний синдром, остеопороз.

Сучасна медицина розглядає хронічні вірусні гепатити (ХВГ) як генералізований патологічний процес із ураженням печінки та інших систем організму. Захворювання має високий ступінь хронізації, тяжкі ускладнення, які виходять далеко за рамки ушкодження печінки [5, 17].

На сучасному етапі вивчення проблем хронічних вірусних гепатитів особливий інтерес викликає стан організму, що зазнає вірусної агресії. У цьому зв'язку дослідження, спрямовані на вивчення сполучної тканини як структурної основи органів і систем, є надзвичайно актуальними [14].

Відомо, що у формуванні функціональної та органної патології важливе значення належить сумарним генетично визначеним константам сполучної тканини (конституціональний тип, особливості метаболізму речовин та фенотипові ознаки), від яких залежить стан організму [4, 13]. Сполучна тканина забезпечує систему гомеостазу, виходячи з цього, при ураженні будь-якої структурної одиниці в організмі слід очікувати не поодинокі прояви захворювання, а виникнення системної патології, порушень метаболічних та імунних процесів [6].

Значну частину патології сполучної тканини відносять до дисплазії, яка проявлялась порушенням розвитку органів і тканин у ембріональному та постнатальному періодах. Наукові спостереження доводять, що дисплазія сполучної тканини (ДСТ) набула значної поширеності в світі. Таку тенденцію пояснюють накопиченням генетичних дефектів у загальному генофонді — від 13% до 85% у осіб молодого віку [8].

© В.Ф. Марієвський, Т.Л. Мартинович