

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7-й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза —
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
и «Врачи без границ» / Médecins Sans Frontières

1-2 марта 2018 г., БИШКЕК, КЫРГЫЗСТАН

Диагностика туберкулеза

Кэтлин Инглэнд, доктор и магистр наук

Советник по диагностике туберкулеза

Кампания MSF за доступ к необходимым
лекарственным средствам



Одобрены ВОЗ на сегодняшний день:

Генотипические методы:

- Тест-система GeneXpert MTB/RIF Ultra
- Анализ олигонуклеотидными зондами (HAIN/Nipro) на чувствительность к INH, RIF, FQ и инъекционным препаратам
- Тест на обнаружение МТБ методом петлевой изотермической амплификации TB LAMP

Фенотипические методы:

- Посев на плотные питательные среды (LJ, 7H10, 7H11) и автоматизированный посев на жидкие питательные среды для обнаружения МТБ и ТЛЧ
- Микроскопия (световая и флуоресцентная)

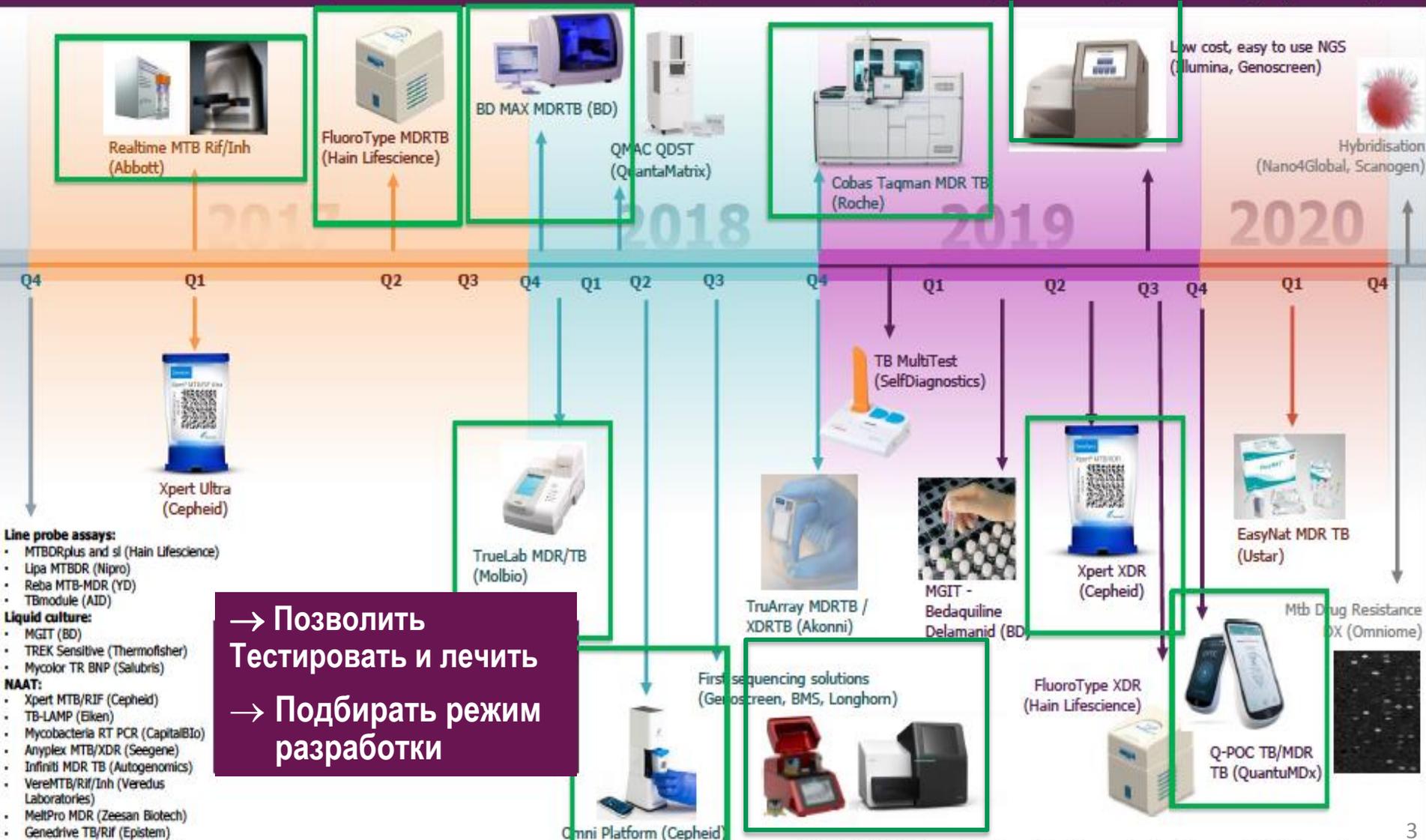
Анализ биомаркеров:

- TB LAM Ag (специализированный тест для ЛЖВ)
- Латентная ТБ инфекция — IGRA (тест, основанный на высвобождении гамма-интерферона): QFT Gold (plus) / TSPOT TB

Другие некоммерческие технологии:

- MODS, CRIs, методы NRA

Разнообразие методов диагностики туберкулеза с использованием образцов мокроты и тестирования лекарственной чувствительности (ТЛЧ)



Диагностика туберкулеза и сортировка без использования образцов мокроты

Раннее выявление случаев туберкулеза или высокого риска развития туберкулеза с использованием легкодоступных образцов, в идеале на начальном уровне

Pediatric TB Disposable Squeeze Bottle for Stool Processing prior Xpert
(FIND, Elma Fdn & partners)

2018

Active TB

Latent TB

Incipient TB tests (blood)

- QIA-Predict (Qiagen)
- QIA-TB Signature (Qiagen)
- mRNA Signatures (Stanford, Zak et al.)
- T-cell Immune Profiling (BD)
- RTT TB (Lophius)
- Incipient TB Assay (Abbott)

2019

Breath Tests and Skin Patches

- breathtec/Technion
- RBS
- eNose

2020-2025

Determine TB LAM Ag (urine) for HIV co-infected with low CD4 counts
(Alere)

Negative recommendation for Serological assays by the WHO

Next-generation LAM POC assays (urine, blood)

- Fujifilm/FIND
- and others

Blood host marker POC tests

- TransDot signature (ScreenTB consortium)
- SomaLogic signature (SomaLogic, FIND)
- and others

Source: http://precision-bio.com/en/images/sub/sub2_1_3.jpg

TB antigen POC assays (blood)

- Arizona State Univ.
- Tufts Univ.
- and others

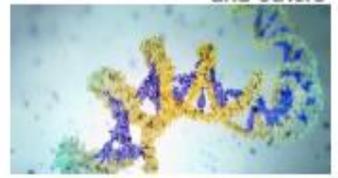
cfDNA in blood or urine

- Stanford Univ.
- Cornell Univ.
- Karius
- and others

Computer-aided detection (X-ray)

- Delft
- Qure.ai

Source: <http://www.delft.care>



Source: <https://www.whatisepigenetics.com>

Оцениваются ВОЗ в 2018–2019 гг.:

Молекулярные технологии для обнаружения МТБ и определения лекарственной устойчивости

- Fluorotype MTBDR, Hain Lifesciences, Германия
- M2000 RealTime MTB System, Abbott, США
- BD Max MDR-TB, Becton Dickinson, США
- GeneXpert Omni, Cepheid, США

Лучевая диагностика

- CAD4 TB — рентген-технология

На рынке... или в работе

(не предоставлены для оценки ВОЗ)

- ICubate System, ICubate, США
- GeneChip TB (ТЛЧ), CapitolBio, Китай
- EasyNat TB Diagnostics Kit, Ustar Biotechnologies, Китай
- TrueLab/Truenat MTB, Molbio Diagnostics, Индия
- TB-TEST BioChip-EIMB, Россия

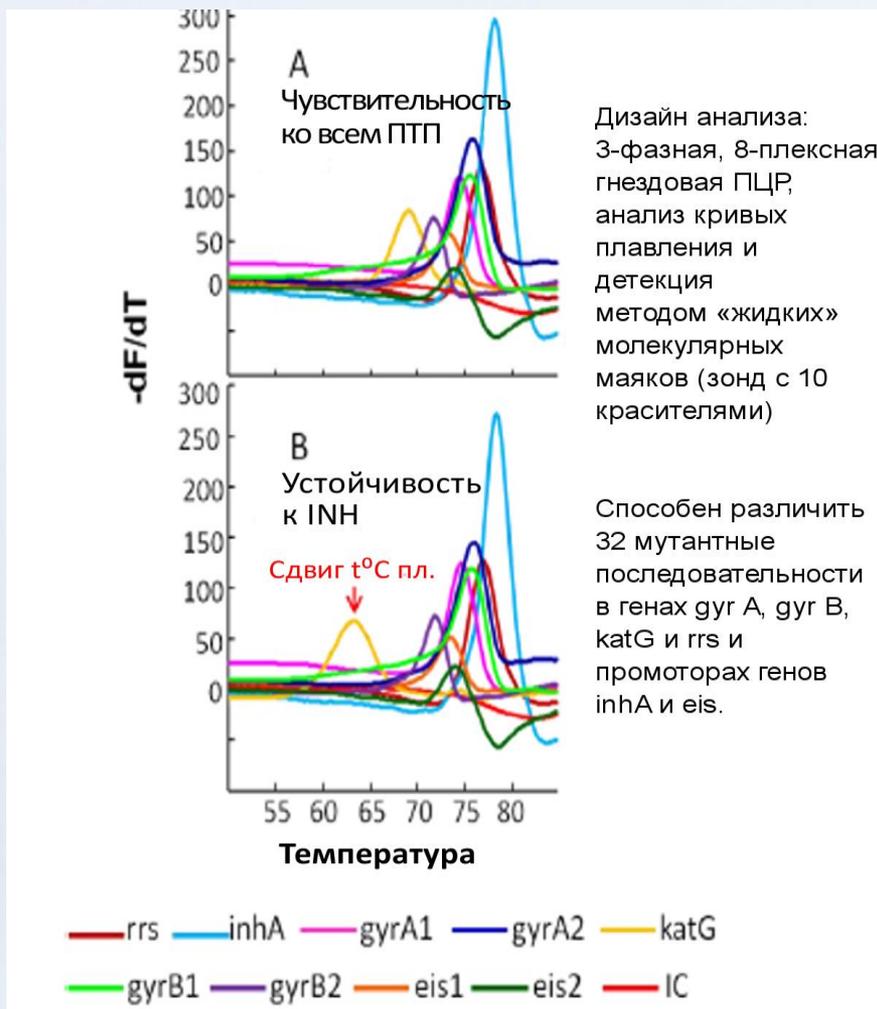
Cepheid MTB/RIF Ultra

- ✧ **Одобен ВОЗ:** апрель 2017 г. на основе оценки не меньшей эффективности
- ✧ **Льготная цена для стран с высоким бременем туберкулеза (9,98\$)** - ограниченные поставки из-за объемов производства и срока годности (12 мес.)
- ✧ **Чувствительность/Специфичность (легочный туберкулез)**
 - Общая чувствительность выше на 5% (83% и 88%)
 - Специфичность ниже на 3,2% (обнаружение нежизнеспособных бактерий)
 - Мазок+ посев+ = чувствительность такая же (98 и 100%)
 - Мазок- = чувств. выше на 17% (46% и 63%)
 - ВИЧ+ = чувств. выше на 12% (77% и 90%)
 - Выявление устойчивости к RIF = без изменений (95%)
- ✧ **При обнаружении «следа» (<100 КОЕ/мл) могут потребоваться дополнительные исследования** в зависимости от истории лечения.
 - *Неопределенный результат для RIF при всех обнаружениях «следа»*
 - *Ранее не леченный:* СЛЕД = МБТ+, требуется LPA или ТЛЧ
 - *Предшествующее лечение (<2 лет):* требуется либо повторный тест, либо посев/ LPA или ТЛЧ
- ✧ **Внелегочный туберкулез** (только одно исследование СМЖ из Уганды): 95% чувств.

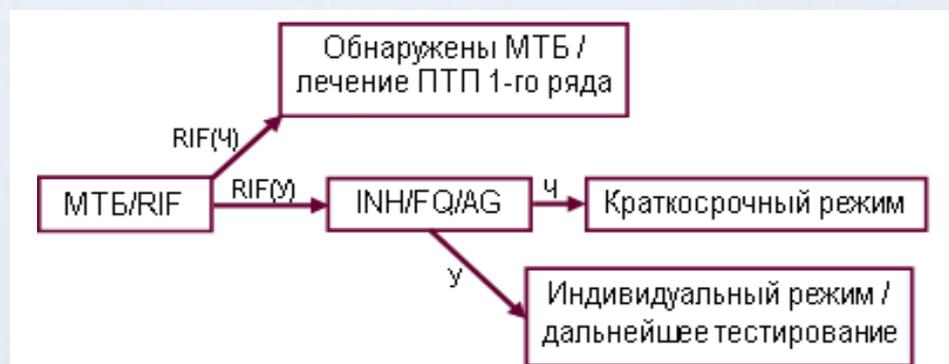


Проба Serheid Xtend XDR

- Разработан прототипный картридж, данные о характеристиках опубликованы в 2017 г.
- В 2018 г. стартует оценка FIND/ВОЗ; возможны результаты в конце 2019 г.



	Чувствительность Хpert XDR (%)		Специфичность Хpert XDR (%)	
	ТЛЧ на MGIT	Секвенирование	ТЛЧ на MGIT	Секвенирование
Изониазид	83,3	98,1	99,2	100,0
Офлоксацин	88,4	95,8	96,6	100,0
Моксифлоксацин 0,5 мкг	87,6		94,3	
Моксифлоксацин 2,0 мкг	96,2		84,0	
Канамицин	71,4	92,7	98,4	99,6
Амикацин	70,7	96,8	99,6	100,0



Устройство Serheid Xpert Omni



- ✧ **Запуск отложен:** конец 2018 г. -> 2019 г.
- ✧ **Новая цена: 5 315\$/шт.** -> подорожание на 80% (ранее: 2 895\$)
- ✧ **Требуется подключение к облачному сервису C360:**
 - Плановое обновление программ, систем и теста
 - Передача данных для контроля работы модуля (инструмента)
 - Передача информации пациентов, но в зашифрованном виде
 - При работе в отдаленных районах требуется периодическая доставка устройства в районы с наличием интернет-соединения
 - Устройство *OmniConnect* для подсоединения к GxAlert, DataToCare и другим приложениям и системам (за дополнительную плату)
- ✧ **Omni-картридж за дополнительную плату: 1,50\$**
 - стоимость NFC-чипа для подсоединения через мобильное устройство для функционирования теста
 - поддержка для расходов на новую модель дистанционного обслуживания
- ✧ **Дополнительные расходы:** тарифный план Vodafone, около 500-600\$/мес.
- ✧ **Обслуживание:** для решения проблем и обмена данными требуется соглашение по совместному доступу к данным и новая модель дистанционного доступа
- ✧ **Солнечные батареи:** имеются (за доп. плату), время работы — 12 часов.
- ✧ **Пригодность для работы в отдаленных районах:** еще не продемонстрирована. Пока неизвестны характеристики устройства для работы при разных температурах, в условиях повышенной влажности и содержания пыли, а также его износоустойчивость

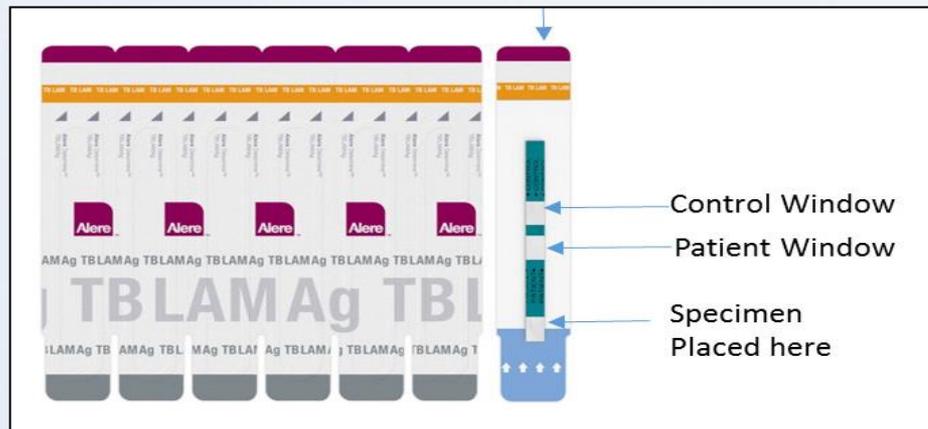
Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

Экспресс-тест TB LAM - и тест нового поколения

Новые исследуемые и разрабатываемые тесты:

FUJIFILM, Biopromics, Omega Dx, NanoTechnologies

Alere TB LAM Ag
специализированный тест,
одобренный ВОЗ в 2015 г.



- Экспресс-тест мочи (3,50\$/тест)
- ЛЖВ с симптомами ТБ, тяжелобольные, с $CD4 \leq 100$
- Чувств./Специф. (%) = 56/90
- Предел обнаружения (LOD) = 0,5–1,0 нг/мл
- Чувств./Специф. = 44/96 для ВИЧ+, вне зависимости от подсчета клеток CD4
- Включен в алгоритмы ВОЗ (ВИЧ и туберкулез)
- **Имеются данные MSF в поддержку применения теста для ЛЖЧ, при $CD4 \leq 200$, и в амбулаторных условиях**

«Чувствительный LAM»
FUJIFILM



*Образец: моча, слюна,
сыворотка крови*

- **Неспециализированный тест**
- **Все случаи предполагаемого туберкулеза**
- Мониторинг пациента?
- MAbs с высокой аффинностью
- Выявление концентрации LAM
- Предел обнаружения = 0,050 нг/мл
- **Чувств. выше на 40% для ВИЧ+, вне завис. от подсчета клеток CD4**
- **Специф. = 97%**
- Продолжаются исследования у ВИЧ-

Диагностика ЛУ ТБ: высокоэффективные технологии к 2019 г.

FluoroType MTBDR
Hain Lifesciences

m2000 MDRTB
Abbott

BDMAX MDR
Becton Dickinson

TrueLab/TrueNat
Molbio

Централизованные: Выделение ДНК/ПЦР (оценка ВОЗ)

Децентрализованный



MTBDR (2-шаговый)
(*rhoB*, *inhA*, *katG*)

Чувств. (MTB):
мазок+ посев+ = 100
мазок- посев+ = 90
Специф. (MTB) = 99
Предел обнаружения =
15 КОЕ/мл

Чувств./Специф. (R)
= 98/100
Чувств./Специф. (H)
= 98/100
Предел обн. = 22 КОЕ/мл
12/96 образцов, 3–5 ч.

MTBDRplus (ожидается)
(*rrs*, *eis*, *gyrA*, *gyrB*)

Диагностика
множественных
заболеваний

МЛУ ТБ (2-шаговый)
(*rhoB*, *inhA*, *katG*)

Чувств. (MTB):
мазок+ посев+ = 99
мазок- посев+ = 83
Специф. (MTB) = 100
Предел обн. = 12 КОЕ/мл

Чувств./Специф. (R) =
95/100
Чувств./Специф. (H) =
88/94
Предел обн. = 60 КОЕ/мл

96 образцов / 7 ч.
Финальная стадия
оценки

Диагностика
множественных
заболеваний

MDR-ТБ (2-шаговый)
(*rhoB*, *inhA*, *katG*)

Чувств./Специф.
(MTB) = 96/97
Предел обн. = 10 КОЕ/мл

Чувств./Специф. (R) =
93/97
Чувств./Специф. (H) =
88/100
24 образца / 2 часа
Предел обн. = 10 КОЕ/мл

Нач. стадия оценки
Планируется добавить
FQ / инъекц. препараты

Диагностика
множественных
заболеваний

MTB(RR*) (2-шагов.)

Чувств./Специф. (MTB) =
93/100
Чувств./Специф. (R) =
еще не определена

В процессе утверждения
FIND

Замена мазка
1–4 образца / 60 мин.
Предел обн. = 400 КОЕ/мл

Портатив./перезаряд.
Принтер/зарядка
SMS/соединение

Диагностика
множественных
заболеваний

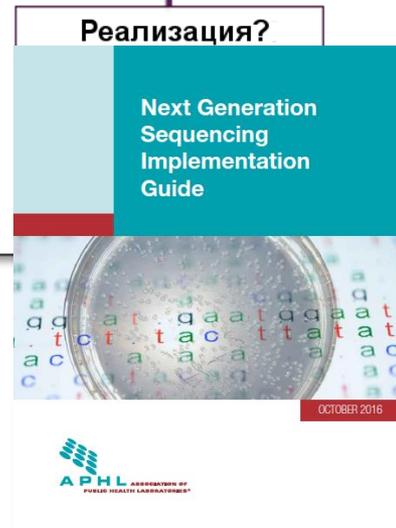
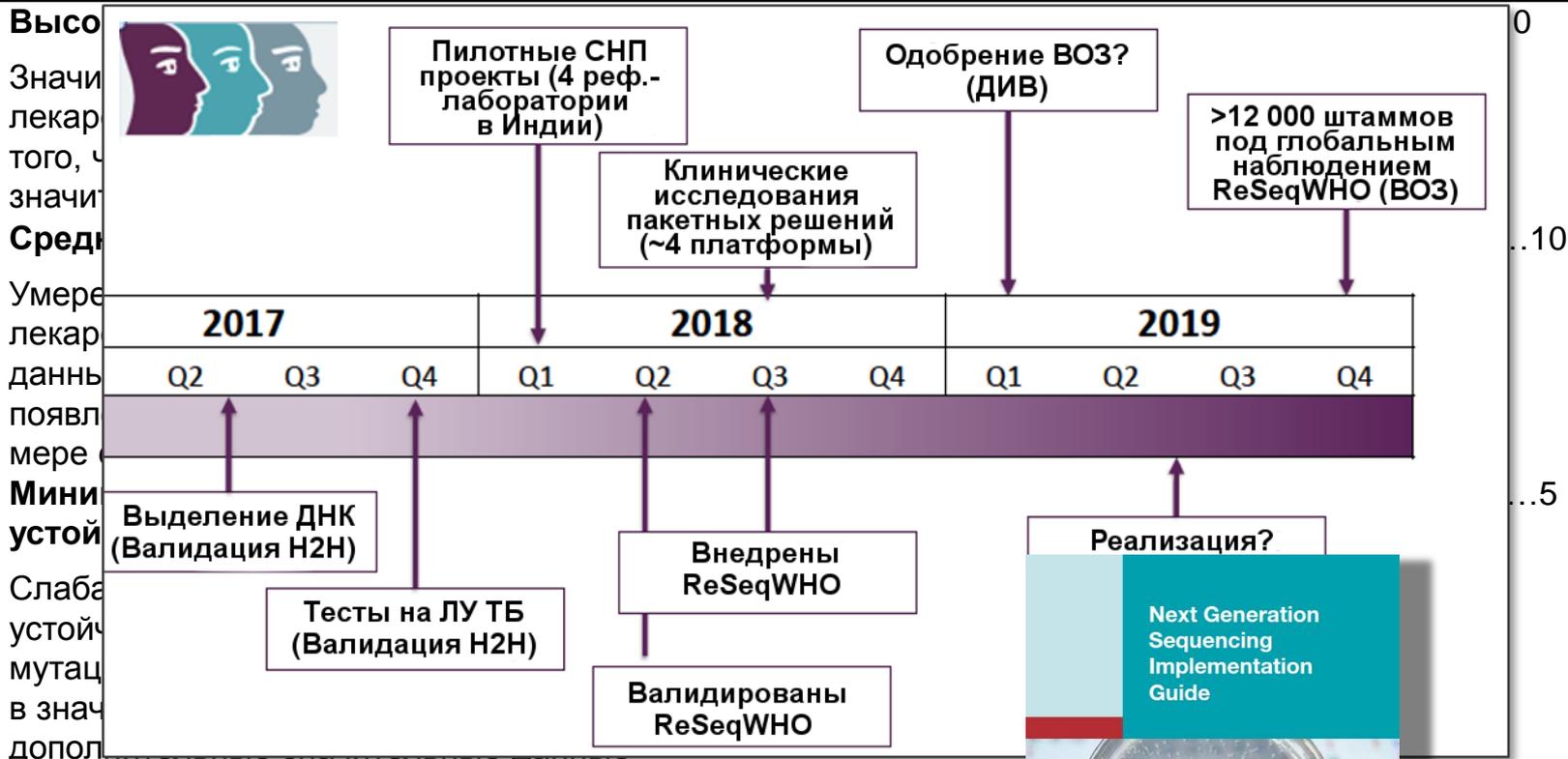
Секвенирование нового поколения

ТАБЛИЦА 2 Обзор предложенных уровней достоверности для градации мутаций, связанных с фенотипической устойчивостью

Алгоритм прогнозирования устойчивости

Символ $\frac{ОП^+ \text{ и } ОШ}{\text{величина } p \text{ значение}}$

Eur Respir J 2017; 50: 1701354



Спасибо...



...Вопросы

