



Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières

1- 2 марта 2018 г., БИШКЕК, КЫРГЫЗСТАН

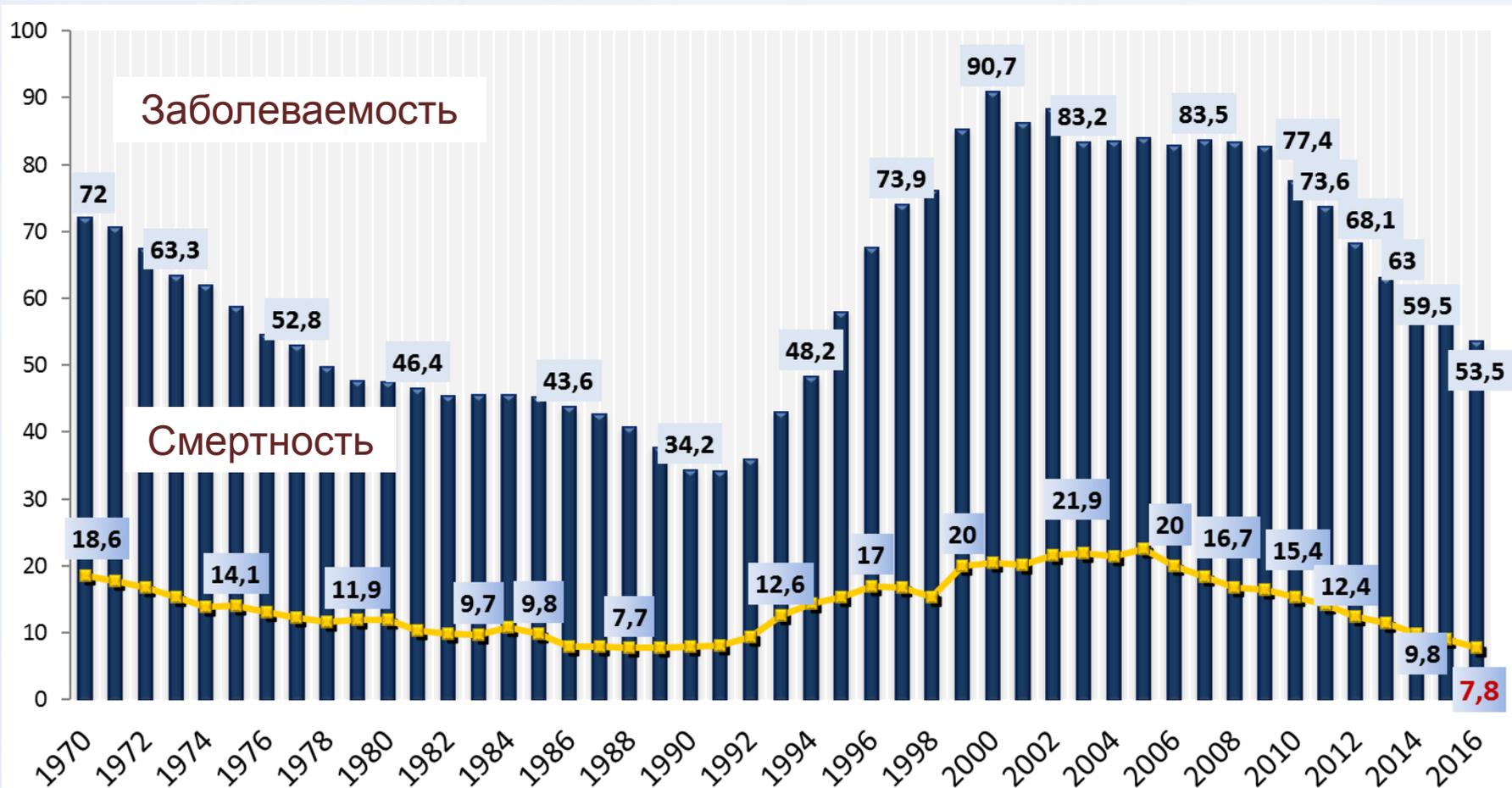
Лечение больных с МЛУ/ШЛУ ТБ на основе результатов молекулярно- генетической диагностики

Васильева И.А., Самойлова А.Г., Панова А.Е

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России.



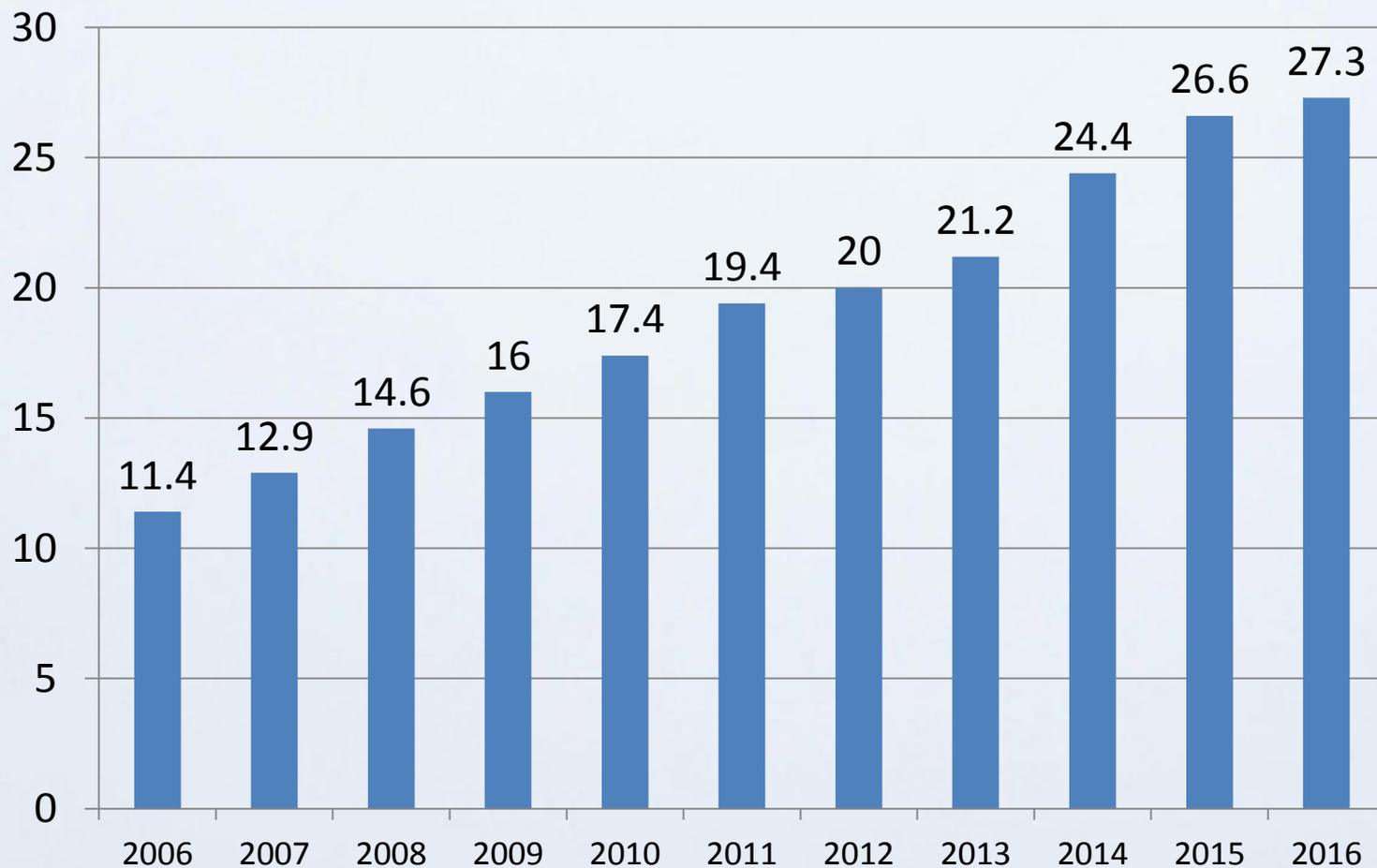
Заболеваемость и смертность от туберкулеза в РФ (на 100 тысяч населения) 1970 – 2016



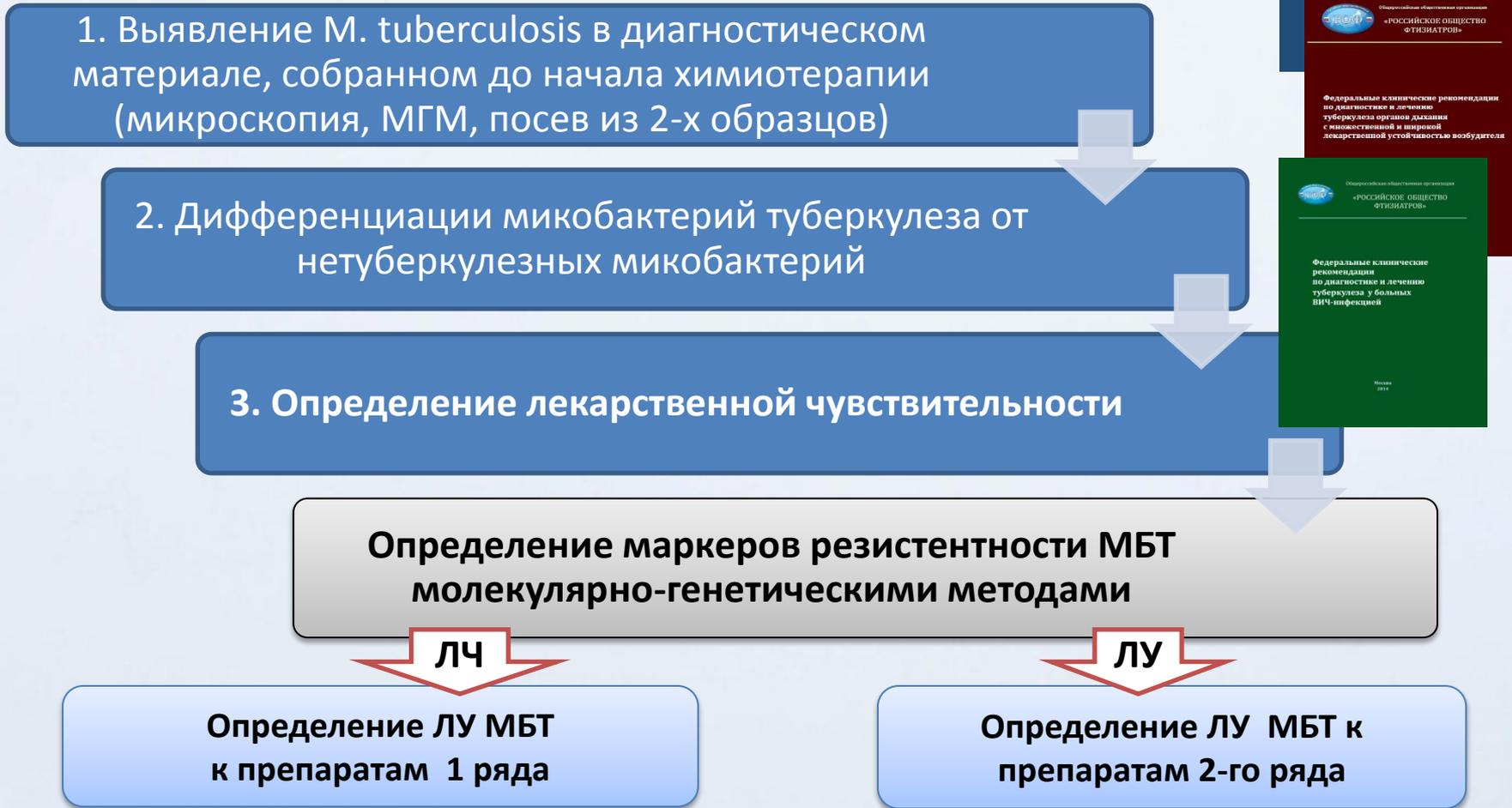
Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
"Врачи без границ"/ Médecins Sans Frontières

Доля новых случаев ТБ-МЛУ в РФ, 2006-2016 гг.



Алгоритм диагностики туберкулеза



Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
"Врачи без границ"/ Médecins Sans Frontières

Развитие сети Национальных референс-лабораторий

27 апреля 2015г. три
бактериологические
лаборатории
федеральных
профильных НИИ
получили
сертификаты ВОЗ
как

**Центры передового
опыта Сети
супранациональных
референс-
лабораторий ВОЗ**



Отечественные молекулярно-генетические технологии в диагностике туберкулеза

2005 г

Технология гидрогелевых биочипов



2008 г

Мультиконкурентная аллель-специфичная ПЦР-РВ

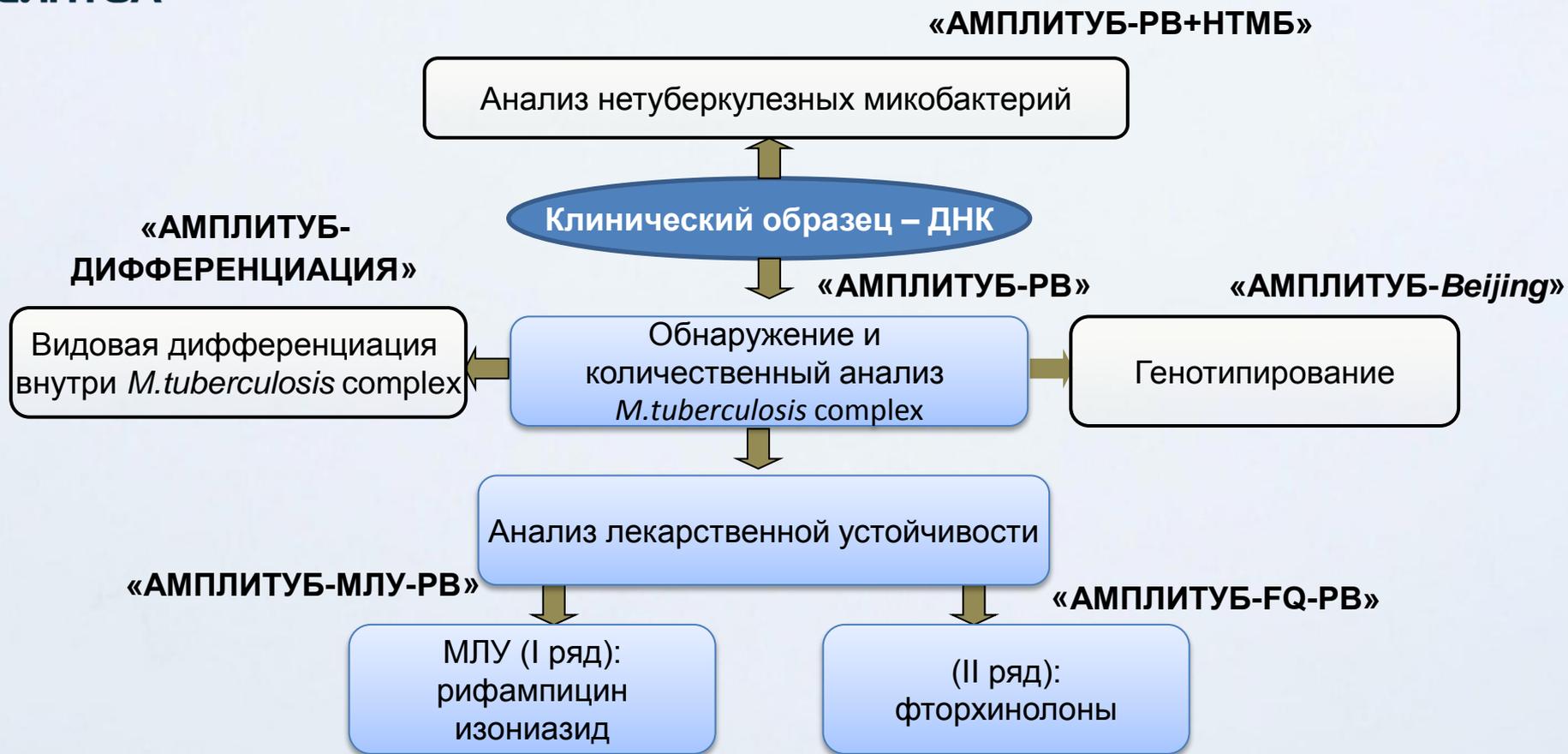
НИИ Фтизиопульмонологии
НМИЦ ФПИ МИНЗДРАВА
РОССИИ



Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
"Врачи без границ"/ Médecins Sans Frontières

ПЦР-РВ, технология «Амплитуб»



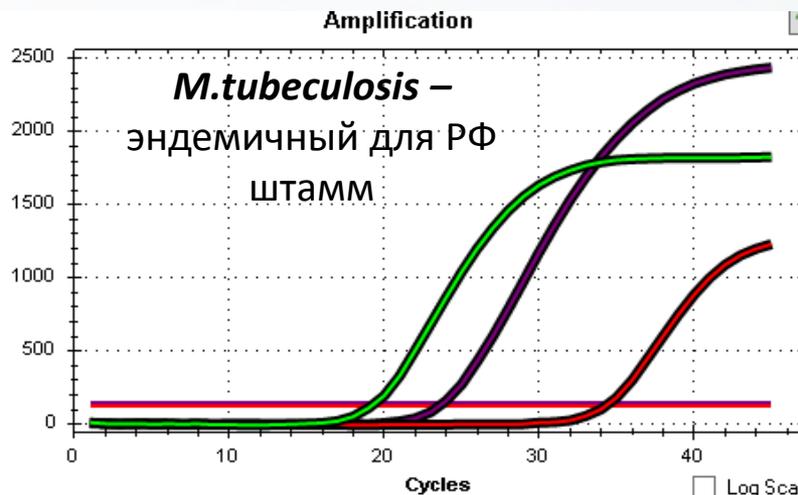
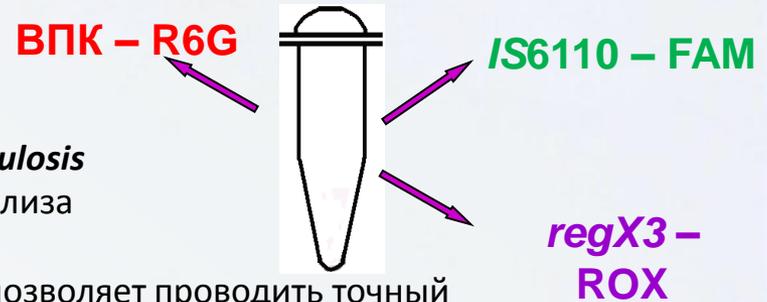
Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

ПЦР-РВ технология

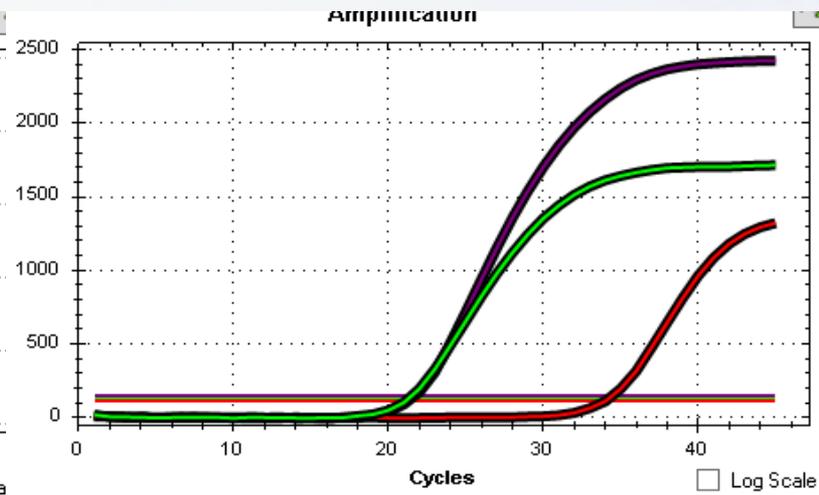
«Амплитуб»:

количественный анализ МБТ

- использование 2-х специфических генов *M.tuberculosis complex* одновременно повышает достоверность анализа
- однокопийный ген *regX3 M.tuberculosis complex* позволяет проводить точный количественный анализ клеток МБТ в образце
- одновременный количественный анализ и мультикопийной вставки *IS6110*, и гена *regX3* позволяет получить уже на этом этапе первичную информацию о копийности *IS6110* и, следовательно, о штамме *M.tuberculosis complex*



Ct *IS6110* (FAM) - Ct *regX3* (ROX) = 3-5
ЦИКЛОВ



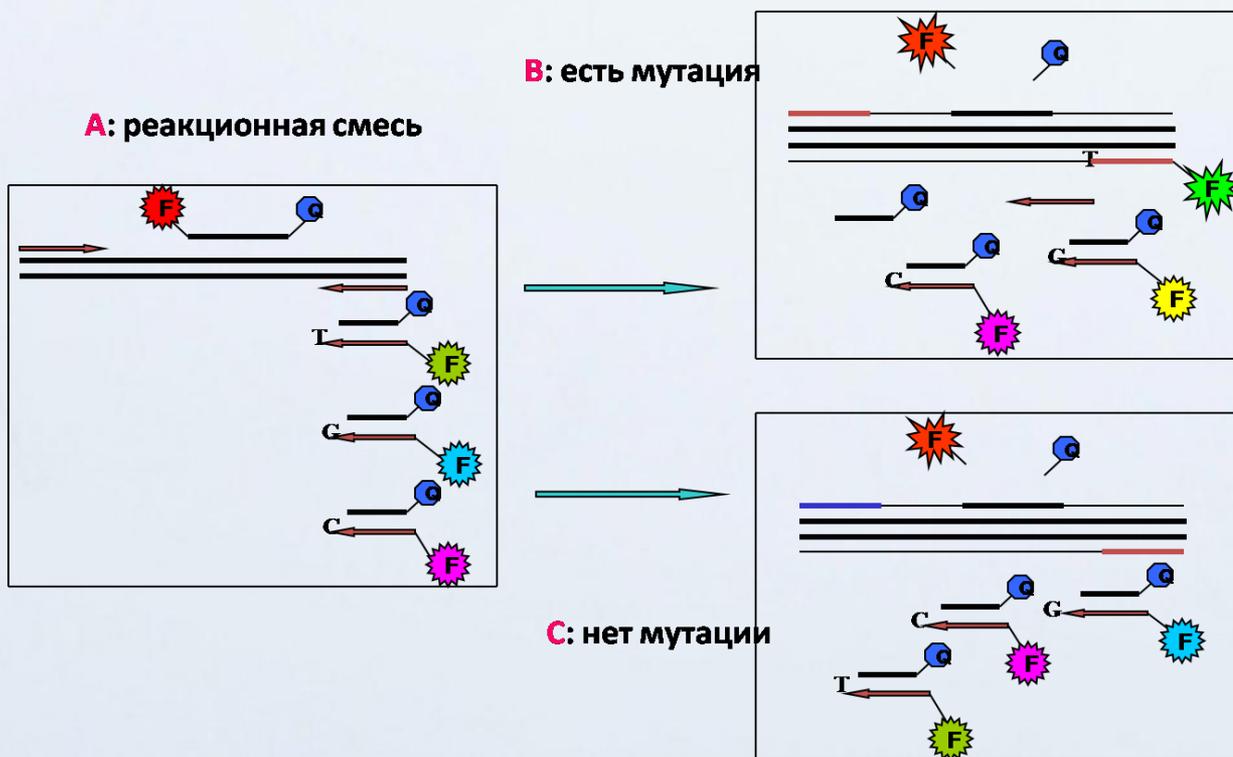
Ct *IS6110* (FAM) = Ct *regX3* (ROX)

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

ПЦР-РВ технология «Амплитуб»

В основе анализа устойчивости МБТ лежит новая молекулярно-генетическая технология – **мультиконкурентная аллель-специфичная ПЦР-РВ**

Определение мутаций: **11** мутаций RMP, **6** мутаций INH, **6** мутаций FQ



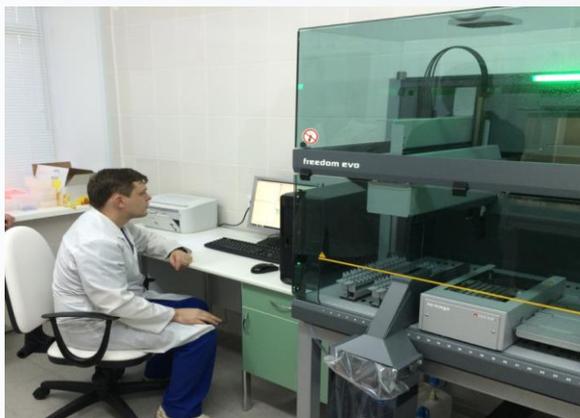
Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

ПЦР-РВ «Амплитуб», стадии анализа. Себестоимость теста

Пробоподготовка,
инактивация

Выделение ДНК

ПЦР-РВ



Время получения результата 2 дня, себестоимость теста – 1000 рублей

Vakhrusheva, "Tuberculosis and lung diseases", 2017

10

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
"Врачи без границ"/ Médecins Sans Frontières

Диагностические характеристики наборов «Амплитуб-РВ» «Амплитуб-МЛУ» и «Амплитуб-FQ»

обнаружение МБТ:

- специфичность 99-100%;
- чувствительность 50-100 кл/мл

Препарат	Специфичность	Чувствительность
Рифампицин	99,5%	91,9%
Изониазид	98,2%	93,8%
Фторхинолоны	90,9%	90,0%



Vladimirsky, "Tuberculosis and lung diseases", 2008



Технология «БИОЧИП»

**МЛУ (1 ряд), изониазид,
рифампицин**



ШЛУ (2 ряд), фторхинолоны



**ЛУ к рифампицину, изониазиду,
фторхинолонам, амикацину,
канамицину, капреомицину и
этамбутолу (анализ 120
генетических детерминант).
Генотипирование**



**Дифференциация
МБТ: M. bovis BCG,
Генотипирование
МБТ**



**Дифференциации туберкулезных
и нетуберкулезных
микобактерий**



Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
"Врачи без границ"/ Médecins Sans Frontières

Технология «БИОЧИП»

В основе анализа лежит технология гидрогелевых биочипов, ИМБ РАН. Принципиальным отличием является иммобилизация (закрепление) молекулярных зондов в трехмерных элементах полусферической формы, закрепленных на плоской подложке. Биочипы низкой плотности на основе гидрогеля обладают значительным потенциалом для идентификации клинически значимых мутаций и однонуклеотидного полиморфизма в геномах человека, вирусов, бактерий



Производство сертифицировано по ISO 13485-2012 (TUV Rheinland Group, Germany)

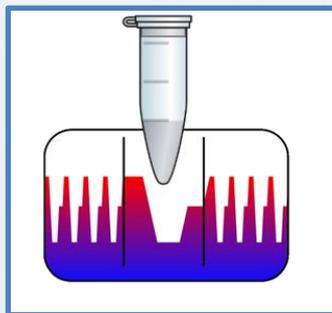
Производительность до нескольких тысяч биочипов в день

«БИОЧИП», стадии анализа



1. Обработка клинического образца и выделение ДНК

2. Проведение мультиплексной ПЦР с одновременным флуоресцентным маркированием



3. Гибридизация на биочипе



4. регистрация и интерпретация результатов с использованием анализатора биочипов



Время получения результата 3 дня, себестоимость теста – 3000 рублей

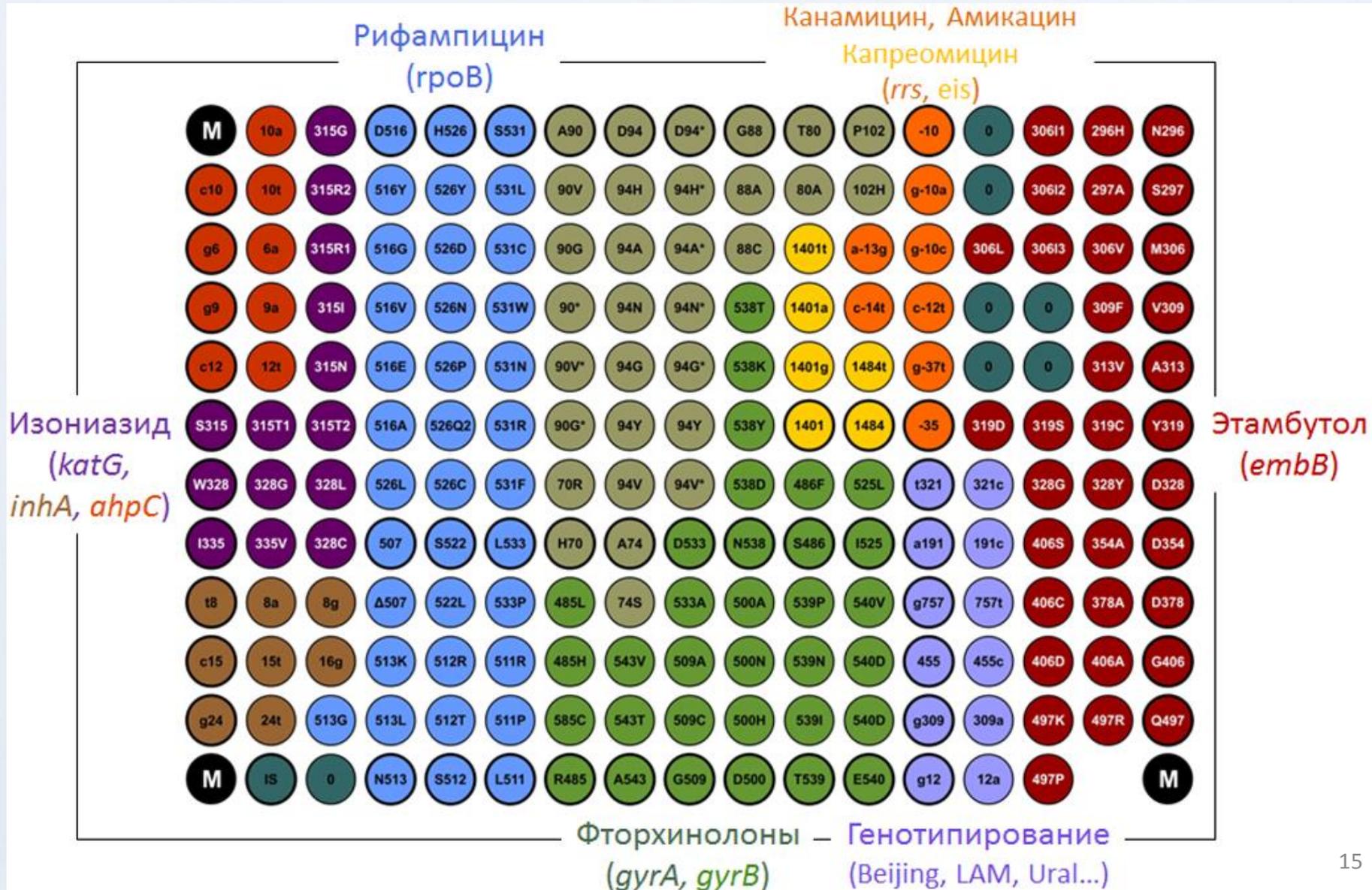
Vakhrusheva, "Tuberculosis and lung diseases", 2017

14

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
"Врачи без границ"/ Médecins Sans Frontières

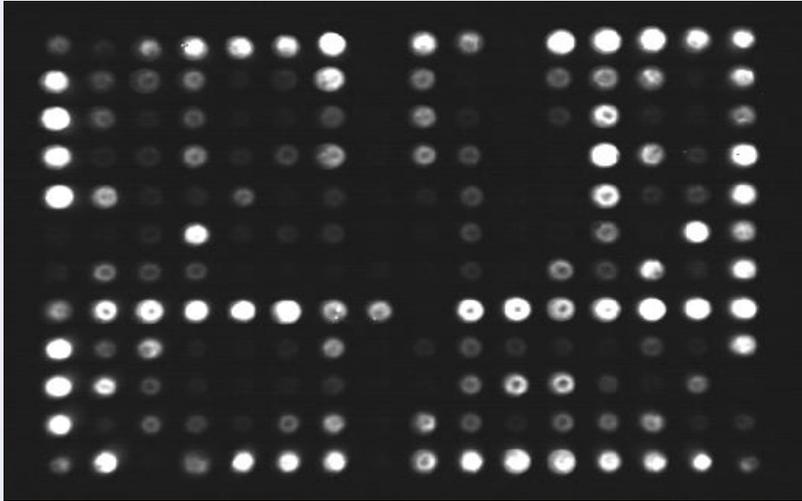
ТБ-ТЕСТ - набор реагентов нового поколения, 2017 г



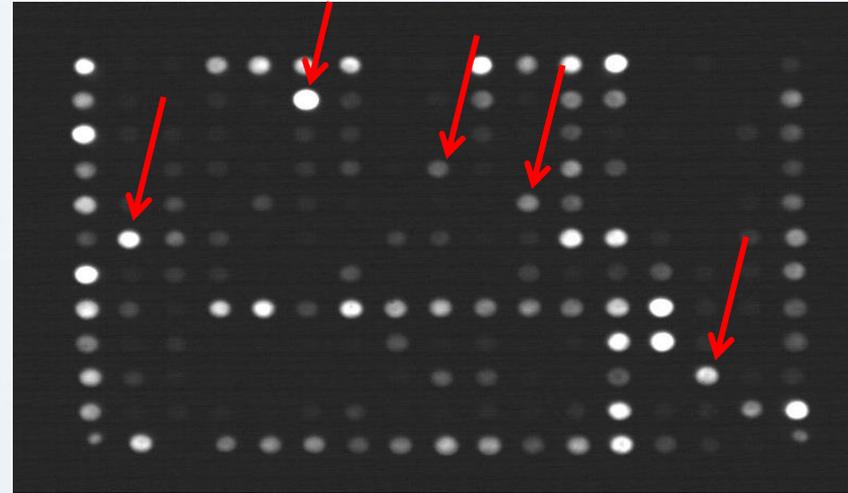
Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
 Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
 "Врачи без границ"/ Médecins Sans Frontières

ТБ-ТЕСТ, пример интерпретации результатов

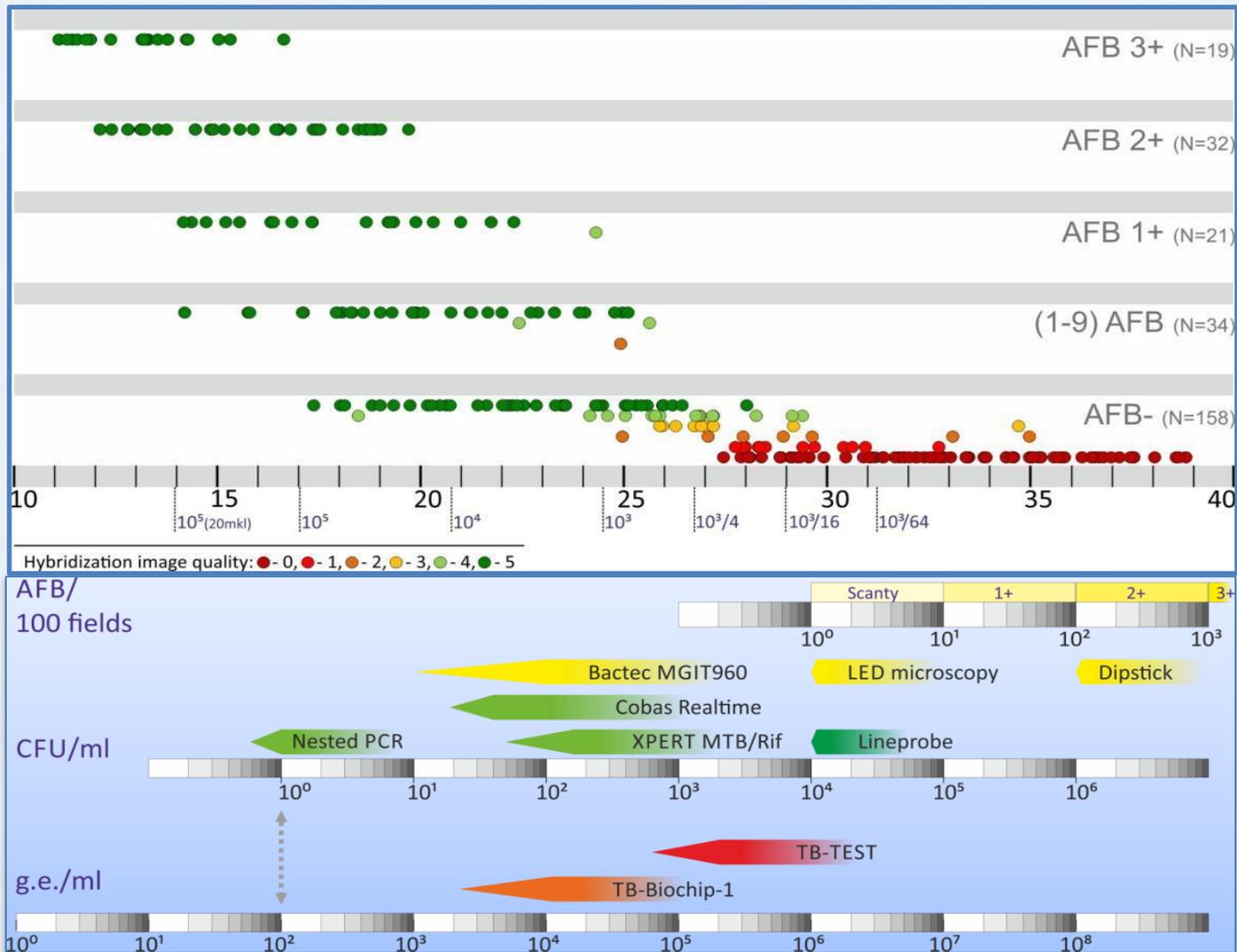


Обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (фрагмент IS6110).
Мутации, ответственные за устойчивость к Рифампицину не обнаружены (*rpoB*).
Мутации, ответственные за устойчивость к Фторхинолонам не обнаружены (*gyrB*, *gyrA*).
Мутации, ответственные за устойчивость к Изониазиду не обнаружены (*inhA*, *katG*, *ahpC*).
Мутации, ответственные за устойчивость к Канамицину, Амикацину, Капреомицину не обнаружены (*rrs*, *eis*).
Мутации, ответственные за устойчивость к Этамбутолу не обнаружены (*embB*).
Штамм принадлежит Европейско-Американской линии.
Генотип штамма не определен.



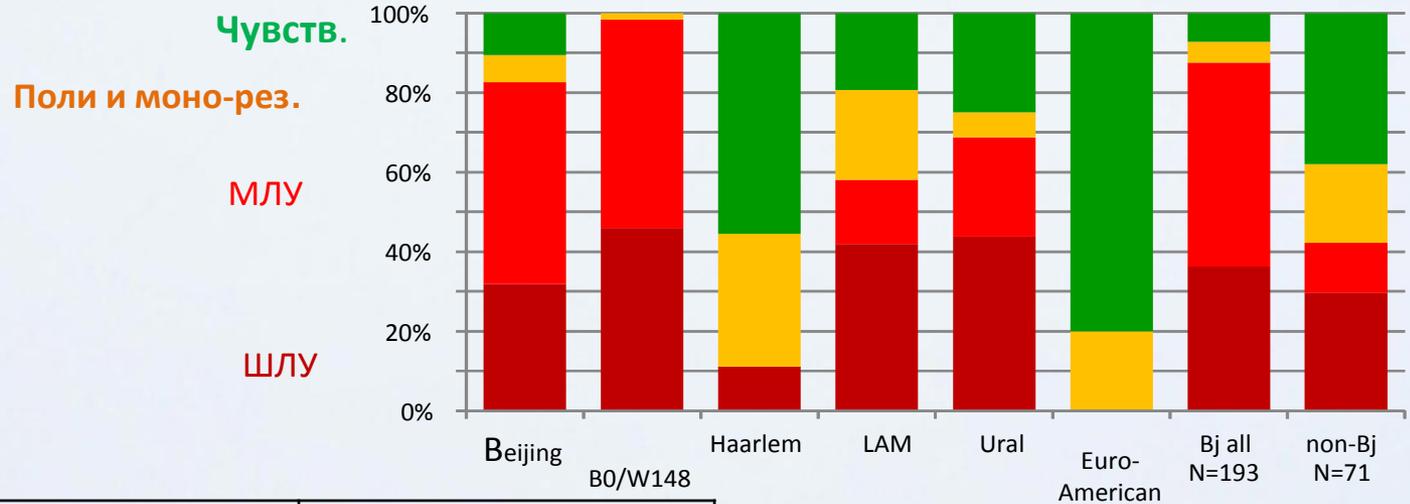
Обнаружена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса (фрагмент IS6110).
Мутация в гене *rpoB*, приводящая к устойчивости к Рифампицину .
Тип мутации **S531L**
Мутация в гене *katG*, приводящая к устойчивости к Изониазиду .
Тип мутации **S315T(1)**
Мутация в гене *gyrA*, приводящая к устойчивости к Фторхинолонам .
Тип мутации **D94N S95T**
Мутация в гене *rrs*, приводящая к устойчивости к Амикацину, Канамицину, Капреомицину.
Тип мутации **a1401g**
Мутация в гене *embB*, приводящая к устойчивости к Этамбутолу.
Тип мутации **G406D**
Штамм НЕ принадлежит Европейско-Американской линии.
Генотип штамма: Beijing, вариант B0/W148

Чувствительность методов анализа возбудителя туберкулеза



Zimenzov et al., *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016

Распределение генотипов ТБ у лекарственно-устойчивых изолятов Северо-Западного региона. Диагностические характеристики набора ТБ-ТЕСТ



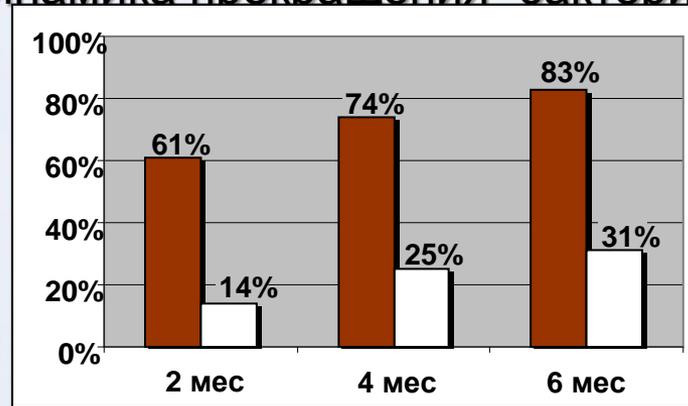
Препарат	Специфичность	Чувствительность
Рифампицин	99,5%	91,9%
Изониазид	98,2%	93,8%
Фторхинолоны	90,9%	90,0%
Инъекционные препараты	90,2%	95,7%
Капреомицин	87,9%	96,8%
Этамбутол	57,0%	89,9%

(N = 264)

Zimenkov et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2016

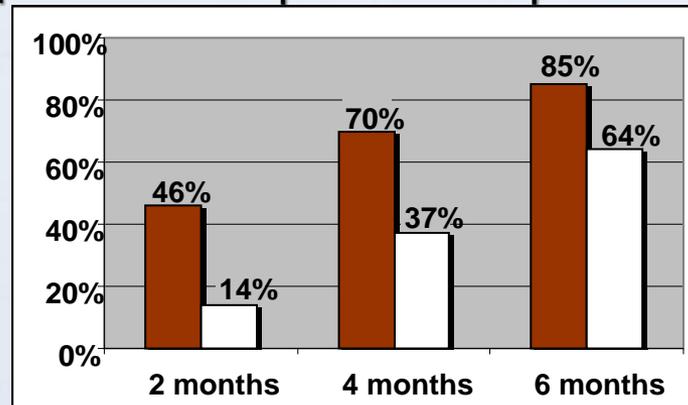
Пользователями отечественных тест-систем опубликовано более **150** статей в реферируемых отечественных и зарубежных журналах об эффективности ранней диагностики лекарственной устойчивости туберкулеза с использованием отечественных тест-систем.

Динамика прекращения бактериовыделения



- Определение ЛУ с исп. ТБ-Биочип, при обнаружении МЛУ – переход на резервные и аддитивные препараты
- Определение ЛУ посевом на твердых средах, назначение 1-го режима терапии с последующей коррекцией по результатам определения ЛУ

Динамика закрытия каверн в легких



*Gryadunov et al., 2011,
Expert Review of Molecular
Diagnostics*

*Васильева И.А., 2012 Вестник
РАМН*

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЯ В НМИЦ ФПИ МИНЗДРАВА РОССИИ

I. ДИАГНОСТИКА



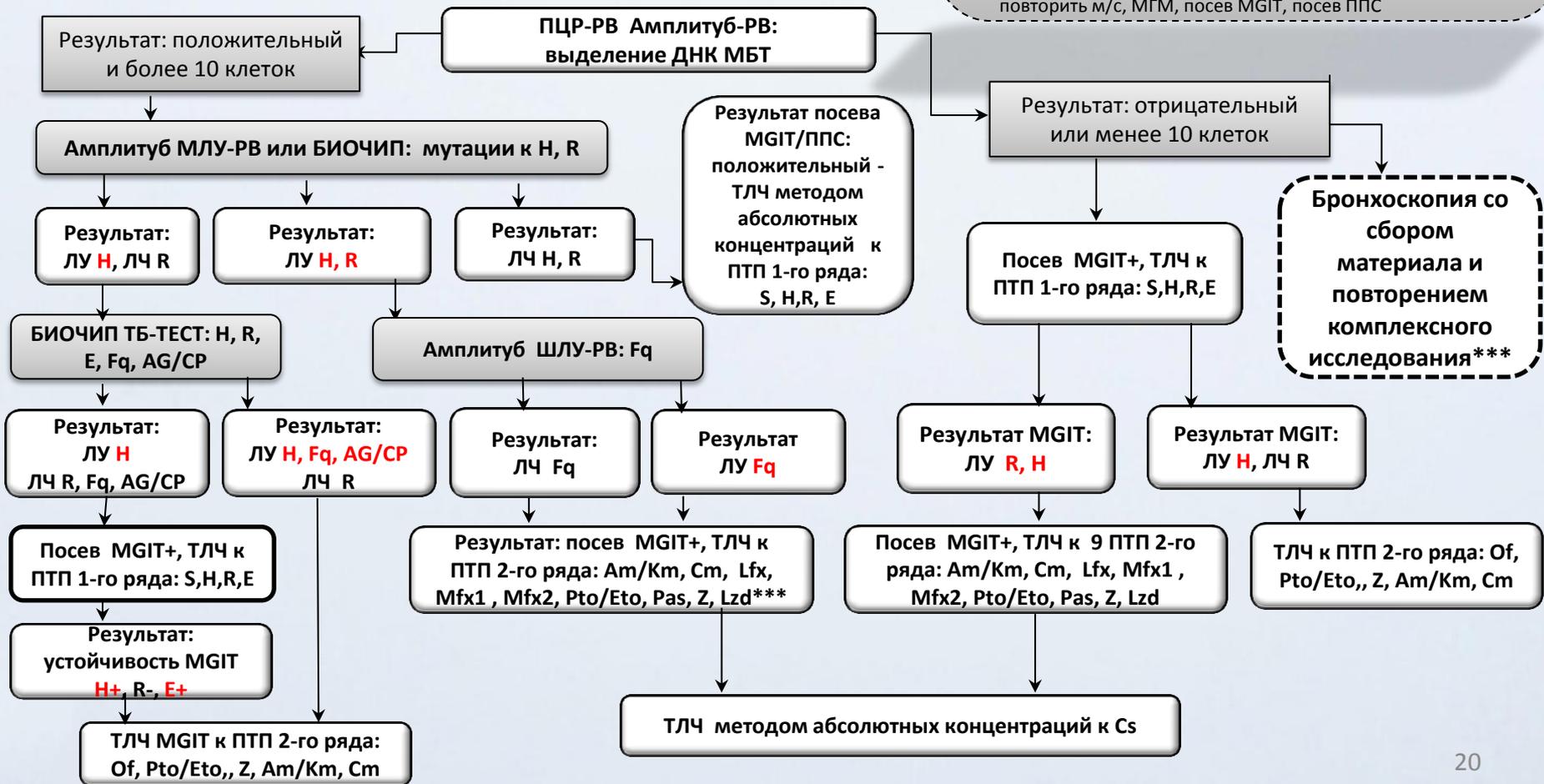
- сбор 2-х образцов (мокрота, плевральная жидкость, биоптат)
- первый образец: м/с, МГМ; посев MGIT; посев ППС
- второй образец: м/с, посев ППС

Если результаты выделения ДНК из первого образца отрицательные - повторить МГМ и посев MGIT из второго образца

Если результаты выделения ДНК из первого и второго образца отрицательные – собрать третий образец и повторить из него м/с и МГМ.

***Если результаты выделения ДНК отрицательные из 3-х образцов – провести бронхоскопию со сбором материала и повторить м/с, МГМ, посев MGIT, посев ППС

II. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛУ МБТ



Региональный директор европейского бюро ВОЗ Жужанна Якаб отметила успехи Министерства здравоохранения Российской Федерации в борьбе с лекарственно-устойчивым туберкулезом

Published 06 July 2015 at 18:13.

Updated 09 July 2015 at 18:34.



«Мы благодарны за проявленное Вами лидерство в сфере борьбы с проблемой устойчивости к противомикробным препаратам, выразившееся в проведении пересмотра национальных нормативных документов и рекомендаций по клиническому ведению больных М/ШЛУ-ТБ. Важными вехами в этой связи стали проведение уникального консультативного процесса Министерства здравоохранения и Всемирной организации здравоохранения в рамках деятельности Рабочей группы высокого уровня по ТБ в Российской Федерации и утверждение Вами приказа № 951 от 29 декабря 2014 г.», – подчеркнула Жужанна Якаб



ПЕРВАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ МИНИСТЕРСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ВОЗ ЛИКВИДИРОВАТЬ ТУБЕРКУЛЁЗ В ЭПОХУ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ: МНОГОСЕКТОРАЛЬНЫЙ ПОДХОД

16-17 НОЯБРЯ 2017, МОСКВА, РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

Видение конференции

Первая Глобальная Министерская конференция ВОЗ “Ликвидировать туберкулёз в эпоху устойчивого развития: многосекторальный подход” была призвана **ускорить** осуществление странами Стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза с **принятием неотложных мер** в отношении недостаточного доступа к медико-санитарной помощи и формирующейся кризисной ситуации вследствие распространения МЛУ-ТБ, для достижения целевых показателей Стратегии по ликвидации туберкулеза, установленных Всемирной Ассамблеей Здравоохранения, и Целями в области устойчивого развития (ЦУР) Организации Объединенных Наций (ООН) в рамках национальных и глобальных обязательств и ответственности за достижение практических результатов.

Конференцию посетили свыше 1000 участников из 120 стран-членов ВОЗ





ПЕРВАЯ ГЛОБАЛЬНАЯ МИНИСТЕРСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ВОЗ

ЛИКВИДИРОВАТЬ ТУБЕРКУЛЁЗ В ЭПОХУ УСТОЙЧИВОГО РАЗВИТИЯ: МНОГОСЕКТОРАЛЬНЫЙ ПОДХОД



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Всемирная организация
здравоохранения

О ходе обсуждения проекта Декларации

Конференция, её цели, ожидаемые результаты и проект итоговой декларации более года активно обсуждались со всеми заинтересованными сторонами и странами, получили поддержку на более чем 20 крупных международных форумах и площадках по всему миру, в том числе, на таких как встречи глав государств и министров здравоохранения стран БРИКС, АРЕС, G-20, на заседаниях Генеральной Ассамблеи ООН, ВА3, заседаниях региональных комитетов ВОЗ, STAG-TB, координационном совете Stop TB Partnership, и специальных совещаниях с партнёрскими организациями, на заседании Global TB Caucis и др.

Первая глобальная министерская конференция ВОЗ
Ликвидировать туберкулез в эпоху устойчивого развития: многосекторальный
подход
Москва, Российская Федерация, 16-17 ноября 2017 г.

МОСКОВСКАЯ ДЕКЛАРАЦИЯ ПО ЛИКВИДАЦИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Преамбула:

Мы, министры здравоохранения и министры других ведомств, признаем, что, несмотря на согласованные усилия, туберкулез, включая его лекарственно-устойчивые формы, уносит больше жизней, чем любое другое инфекционное заболевание во всем мире¹, и представляет собой серьезную угрозу для глобальной безопасности в области здравоохранения.

Каждый день ТБ уносит жизни более пяти тысяч детей, женщин и мужчин и не обходит стороной ни одну страну мира². Эта болезнь является ведущей причиной смерти людей трудоспособного возраста, которая порождает и усиливает порочный круг нездоровья и нищеты и может приводить к катастрофическим социальным и экономическим последствиям для семей, сообществ и стран. Хотя показатели распространенности туберкулеза выше среди мужчин, женщины и дети также уязвимы к последствиям туберкулеза в силу существующих гендерных и возрастных неравенств в отношении здоровья и социальных факторов, таких как низкий уровень медицинской грамотности, ограниченный доступ к услугам здравоохранения, стигматизация и дискриминация, а также воздействие инфекции на лиц, осуществляющих уход за больными. На долю туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) приходится одна треть всех случаев смерти, связанных с устойчивостью к противомикробным препаратам (УПП), что придает глобальной повестке дня в области УПП важнейшее значение в борьбе с туберкулезом. Туберкулез является также ведущей причиной смерти людей, живущих с ВИЧ/СПИДом. Глобальные цели в отношении туберкулеза не будут достигнуты без новых и более эффективных инструментов и инновационных подходов к профилактике, диагностике, лечению и уходу. Постоянный дефицит финансирования препятствует достижению прогресса на пути к ликвидации туберкулеза.

Хотя данная проблема затрагивает всех людей, от туберкулеза в непропорционально большей степени страдают беднейшие и наиболее уязвимые слои населения. Курение табака, вредное употребление алкоголя и злоупотребление другими психоактивными веществами, загрязнение воздуха, воздействие силикатной пыли, наличие ВИЧ/СПИДа, диабета и недостаточное питание повышают риск заболевания туберкулезом. Важнейшими барьерами для получения помощи при туберкулезе остаются стигматизация и дискриминация.

Мы вновь подтверждаем нашу решимость положить конец эпидемии туберкулеза к 2030 г., как предусмотрено Повесткой дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. и сформулированными в ней Целями в области устойчивого развития (ЦУР), Стратегией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ликвидации туберкулеза и Глобальным планом по ликвидации туберкулеза на 2016-2020 гг. Партнерства «Остановить туберкулез». Мы признаем, что для того, чтобы коренным образом изменить характер борьбы с туберкулезом, нам необходимо:

- (i) принимать меры в отношении всех факторов, определяющих³ эпидемию туберкулеза, в том числе путем оказания поддержки на высоком уровне и применения многосекторального подхода⁴;

РЕШЕНИЕ ГЕНЕРАЛЬНОЙ АССАМБЛЕИ ООН О ПРОВЕДЕНИИ СОВЕЩАНИЯ ВЫСОКОГО УРОВНЯ ПО ТБ В 2018 ГОДУ



- Декларация была принята единогласно.
- 3 страны-члена ВОЗ сделали заявления в поддержку Декларации – США, Канада и Южная Африка.
- Принятая Декларация будет принята к сведению на Сессии высокого уровня по ТБ Генеральной ассамблеей ООН в 2018 году.



Благодарю за внимание !

Лечить пациента, а не болезнь: ориентированный на человека подход

7й симпозиум по вопросам лечения туберкулеза –
Министерство здравоохранения Кыргызской Республики и
"Врачи без границ" / Médecins Sans Frontières