

Туберкулез с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя

д.м.н., профессор Баласанянц Гоар Сисаковна

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



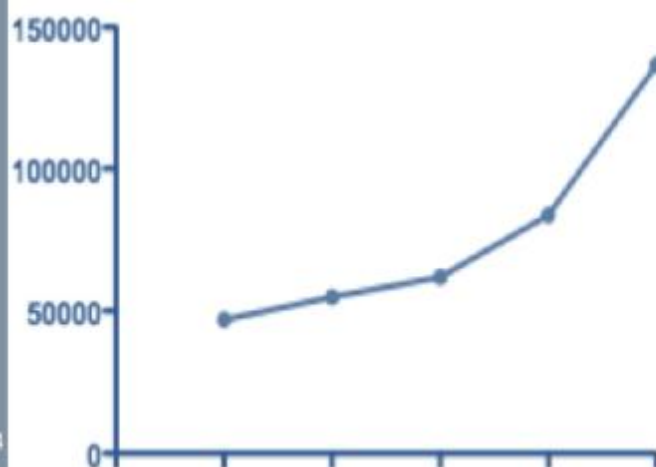
Оглавление

- МЛУ ТБ в Море, Европе и России
- Микробиологические основы феномена лекарственной устойчивости МБТ
- Методы детекции лекарственной чувствительности
- Эпидемиология МЛУ ТБ
- Организационные принципы лечения МЛУ ТБ
- Исходы МЛУ ТБ, хирургическая и паллиативная помощь



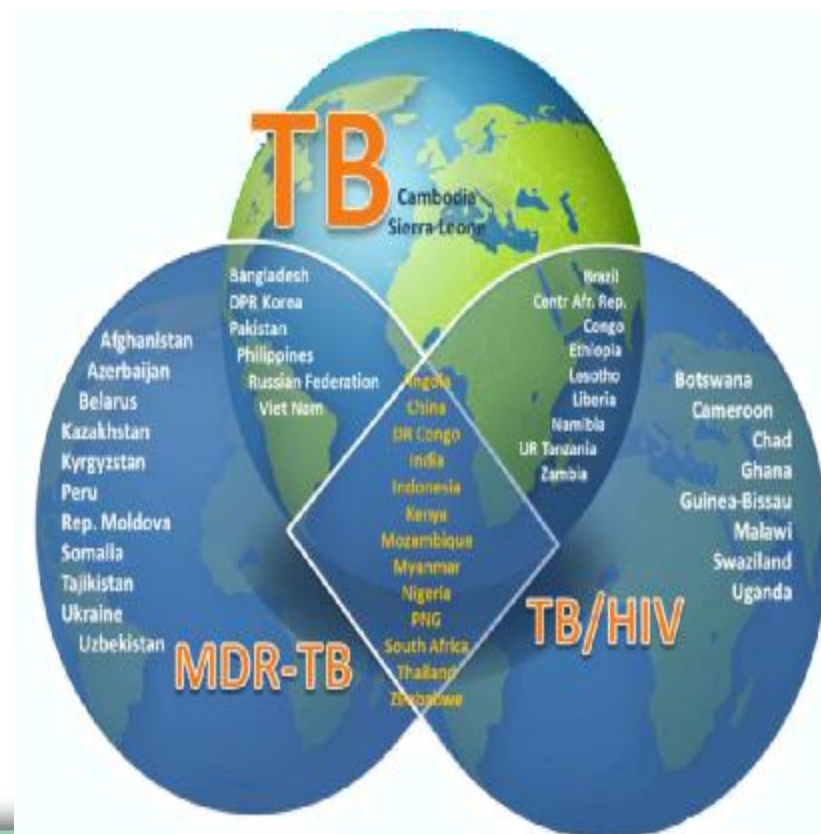
Global increase in MDR-TB

Region	2009	2010	2011	2012	2013
--------	------	------	------	------	------



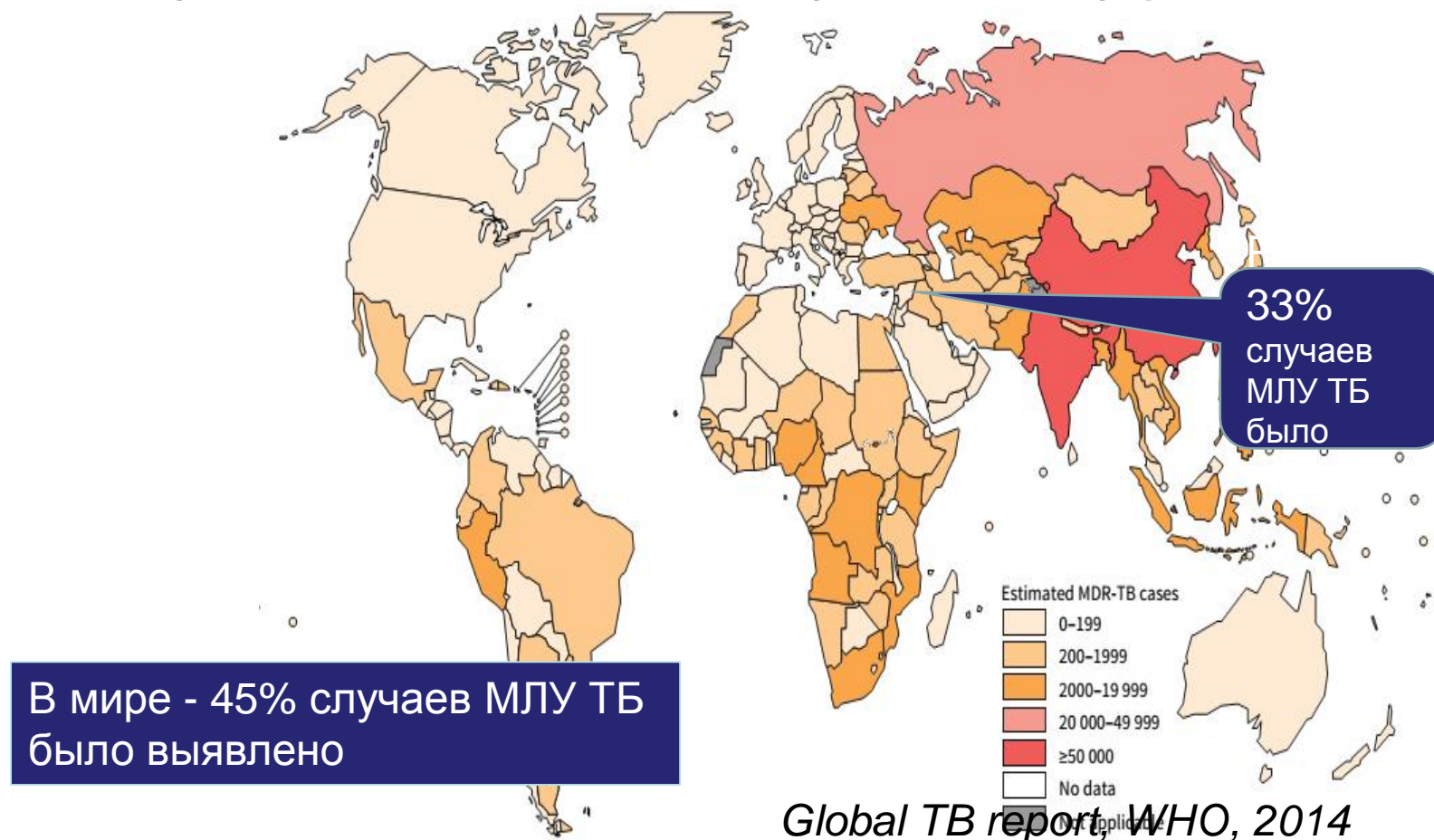
WHO

Global TB Report 2014



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Расчетное количество случаев МЛУ ТБ и доля выявленных случаев МЛУ ТБ к расчетному количеству (оценка ВОЗ, 2013)



**Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013г.г. //*

Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. - Москва, 2014. - 72 с.

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



ТБ и МЛУ ТБ в мире и Европе, 2013

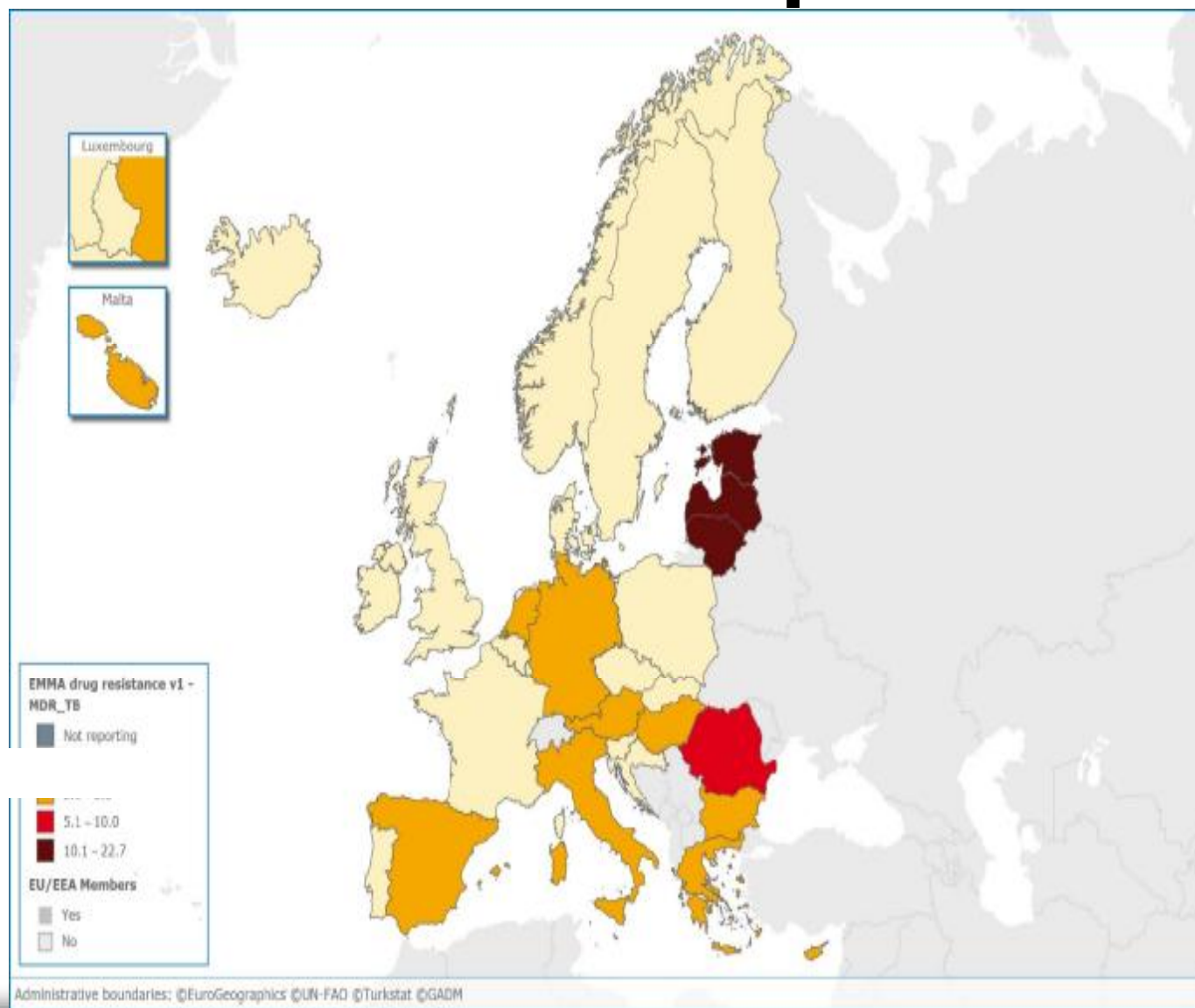
	В мире	В Европе
Население	7 135 млн	512 млн
Расчетное число больных ТБ	9 000 000 (8 600 000-9 400 000)	73 000 (68 000-81 00)
Зарегистриров анное число больных ТБ	6 116 536	64 844
Расчетное число МЛУ ТБ среди зарегистриров анных больных ТБ	300 000 (230 000-380 000)	2 738 (384-5 166)
Зарегистриров анное число больных МЛУ ТБ	136 412	1 484

WHO Global TB Report 2014 and ECDC/WHO-Europe Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe report 2015

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



МЛУ ТБ в Европе

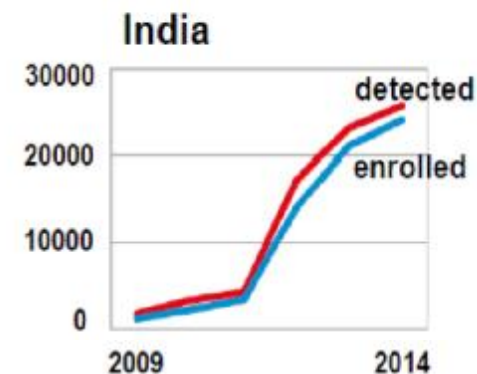
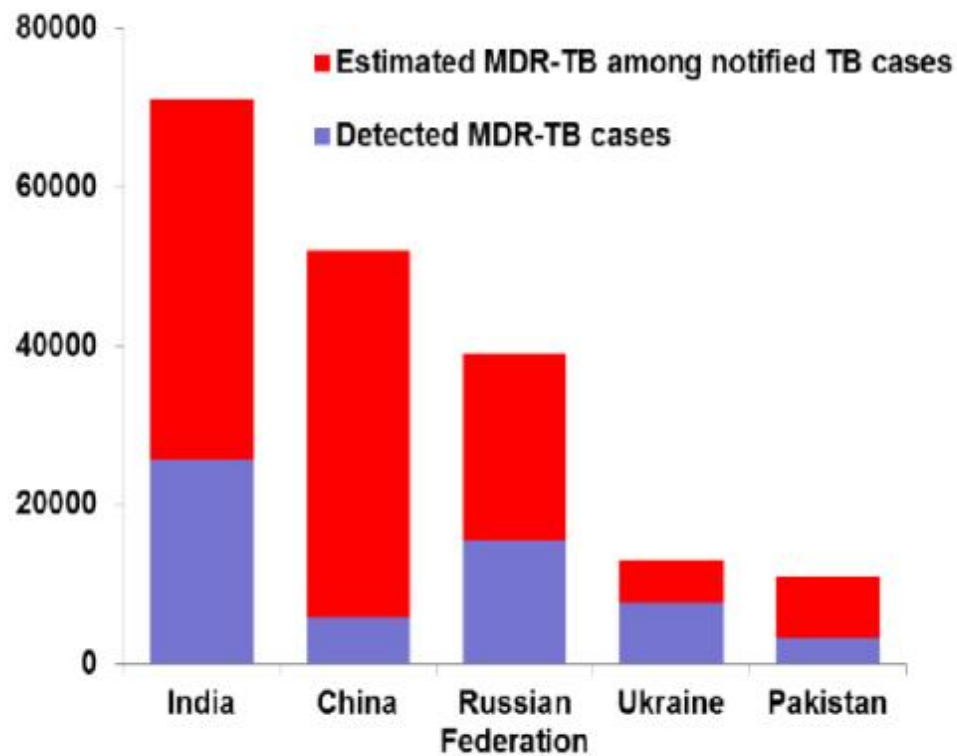


ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



MDR-TB detection gaps

top 5 countries, almost 2/3 global burden



1994

Стратегия ДOTS

1. Государственная приверженность
2. Выявление случаев преимущественно методами пассивного выявления
3. Стандартизированная химиотерапия коротким курсом как минимум для всех подтвержденных случаев ТБ с положительным мазком в условиях надлежащего ведения случаев
4. Создание системы регулярной поставки всех основных противотуберкулезных препаратов
5. Создание и ведение системы мониторинга как для контроля, так и оценки программы

2006

**Стратегия
«Остановить ТБ»**

1. Обеспечение расширения и развития высококачественной ДOTS
2. Принятие мер в отношении ТБ/ВИЧ, МЛУ-ТБ и других проблем
3. Содействие укреплению систем здравоохранения
4. Вовлечение всех поставщиков медицинских услуг
5. Наделение правами людей, больных ТБ, и сообществ
6. Создание условий для и содействие проведению исследований

2014

**Стратегия
«Ликвидировать ТБ»**

1. Комплексное, ориентированное на пациента лечение и профилактика
2. Решительные меры политики и поддерживающие системы
3. Активизация исследований и инноваций

Стратегия ДOTS 1994 года в полном объеме вошла в компонент 1 стратегии «Остановить ТБ» 2006 года. Компоненты 1 и 2 стратегии «Остановить ТБ» были расширены и включены в базовый элемент 1; компоненты 3,4, и 5 и базовый элемент 2; компонент 6 расширен и включен в базовый элемент 3 стратегии на период после 2015 года.

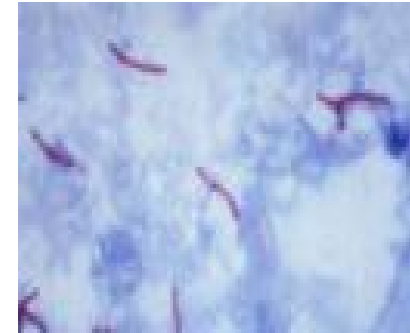


Возбудитель

туберкулеза человека:

Mycobacterium tuberculosis complex

1. *Mycobacterium tuberculosis*
2. *Mycobacterium bovis* (бычий вид)
3. *Mycobacterium africanum*
4. *Mycobacterium microti*
5. *Mycobacterium canetti*
6. *Mycobacterium caprae*
7. *Mycobacterium pinnipedii*



Штаммы *M. Tuberculosis* разделены на старые (наследственные) и современные – *M. tuberculosis Beijing, Haarlem, African*.

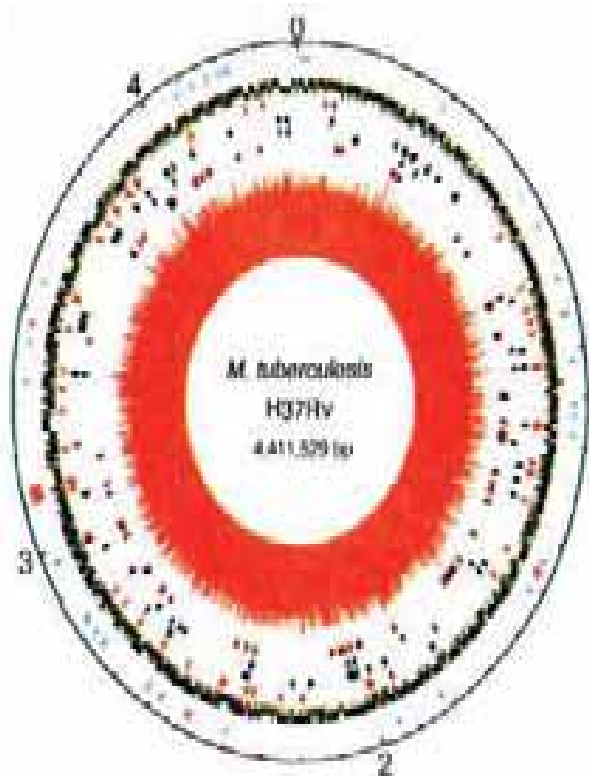
M. avium-intracellulare, M.kansasii, M.xenopi, M.malmoens, M.scrofulaceum

M. Malmöense, M. gordonae, M.chelonae - условно-патогенные – вызывают заболевание «микобактериоз»

Быстрорастущие сапрофиты: *M. Fortuitum, M. Chelonae, M. Phlei, M. Smegmatis, M. Flavescens, и др.*



**Круговая карта хромосомы *Mycobacterium tuberculosis*,
полученная компьютерной обработкой данных
Геном МБТ содержит более 4 млн нуклеотидов и 4 тыс. генов.**



Первое кольцо снаружи
показывает
расположение генов РНК и
область
последовательных повторений;
второе кольцо —
последовательность
молекулярной цепочки ;
третье кольцо — повторяющие-
ся фрагменты ДНК,
четвертое — расположение
членов семейства PPE,
пятое — PE,
шестое — последовательность
PGRS.

Гистограмма в центре
отражает содержание G + C
(guanine—
cytosine).

[«Nature», June 11, 1998].



МБТ:

- устойчивы ко всем воздействиям

ž Низкие температуры (до -260 C)

ž Нагревание (до 80-90 C)

ž Высушивание

ž Влажа

ž Химические агенты

ž Прямой солнечный свет убивает их за 1-2 часа\

- ИЗМЕНЧИВЫ

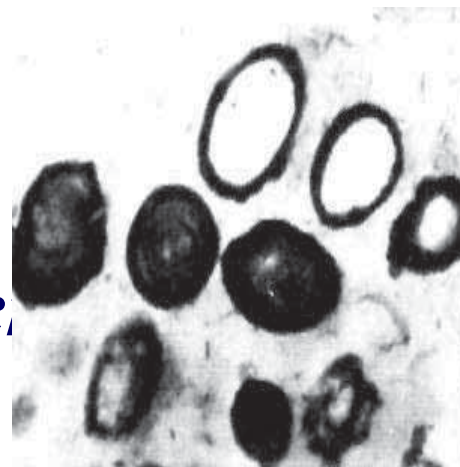
ž В зависимости от наличия кислорода

ž Лекарственная устойчивость

ž L- формы МБТ

Устойчивость
M.tuberculosis к
противотуберкулезны
м препаратам
представляет собой
естественное
явление, многократно
усиленное
деятельностью
человека»

I. Bastian, 2002



Причины развития лекарственной устойчивости МБТ

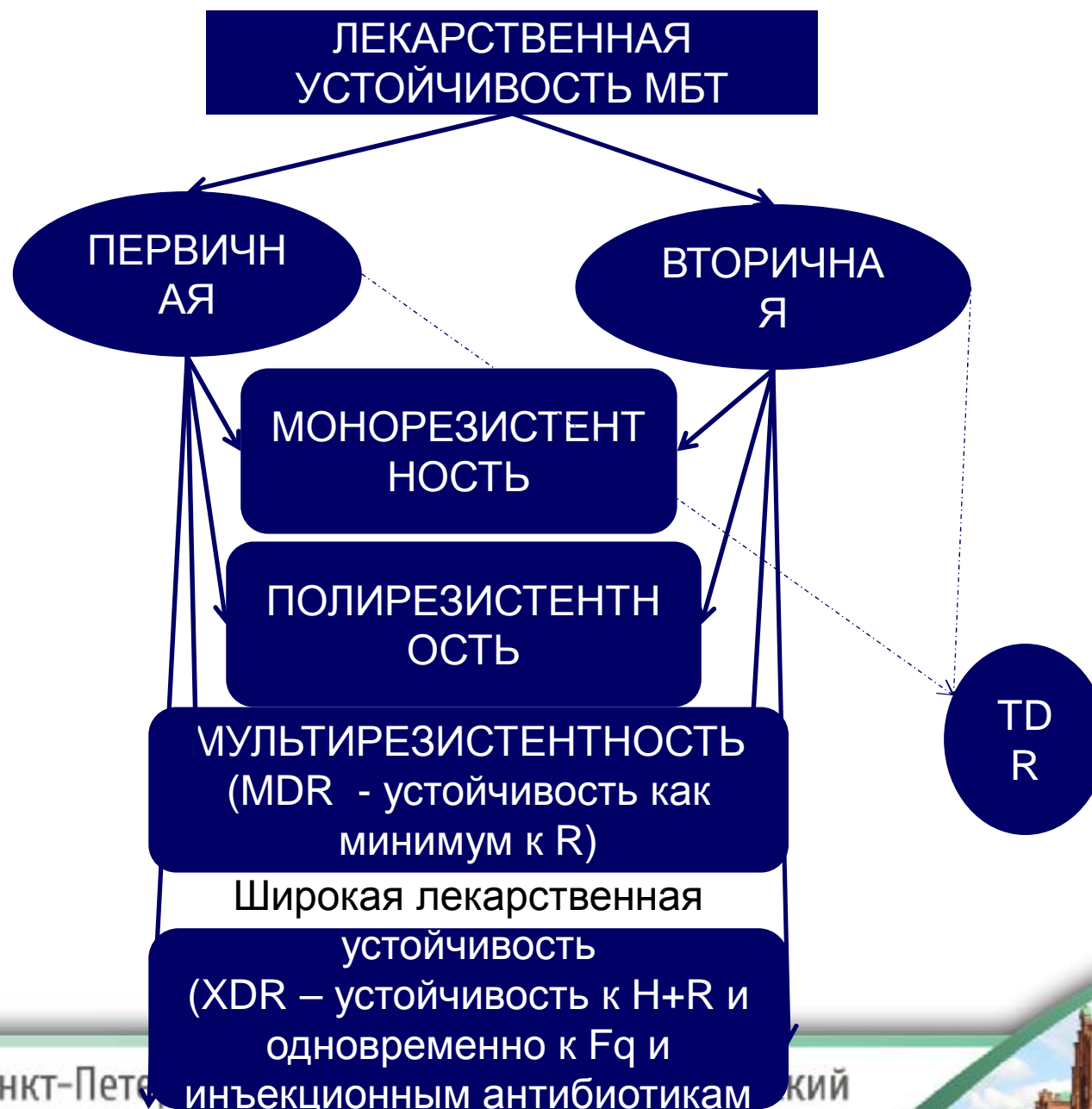
- *Естественные*

- Основное биологическое свойство микроба

- *Индукцированные*

- Неадекватные режимы химиотерапии (по количеству и дозам препаратов)
- Прерывистые курсы лечения
- *Тест-терапия*





Тестирование лекарственной чувствительности (ТЛЧ)

- Достоверное определение лекарственно-устойчивого туберкулеза (М/ШЛУ-ТБ)
- Методы ТЛЧ:
 - **Фенотипический:** культуральное исследование *M.tuberculosis*. Выполняются как прямым, так и непрямым способом на жидких или плотных средах
 - **Генотипический:** изучение специфических мутаций, ассоциированных с ЛУ



Индикаторы и показатели эффективности организации противотуберкулезных мероприятий (диагностика, в т.ч. МЛУ ТБ)

- доля впервые выявленных больных туберкулезом, прошедших тестирование на лекарственную устойчивость возбудителя до начала лечения молекулярно-генетическими методами – **90%**
- доля впервые выявленных больных туберкулезом, прошедших тестирование на лекарственную устойчивость возбудителя до начала лечения культуральным методом на жидких средах – **70%**





Ускоренные методы выявления возбудителя

Культуральные

Культивирование на жидких
питательных средах
с автоматической регистрацией
роста культуры

Bactec MGIT 960 7-14 дней

ПТП 1-го
ряда:
**RIF, INH, S, E,
PZA**

•и 2-го ряда:
**Amk, Cap
Ofx, Lfx, Mfx
Et, Pt, Lzd**
•6-13 дней
после
получения
культуры

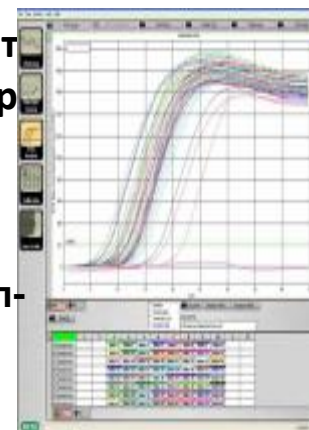


Молекулярно- генетические

Выявление ДНК возбудит
в диагностическом матер

ПЦР 1-2 дня

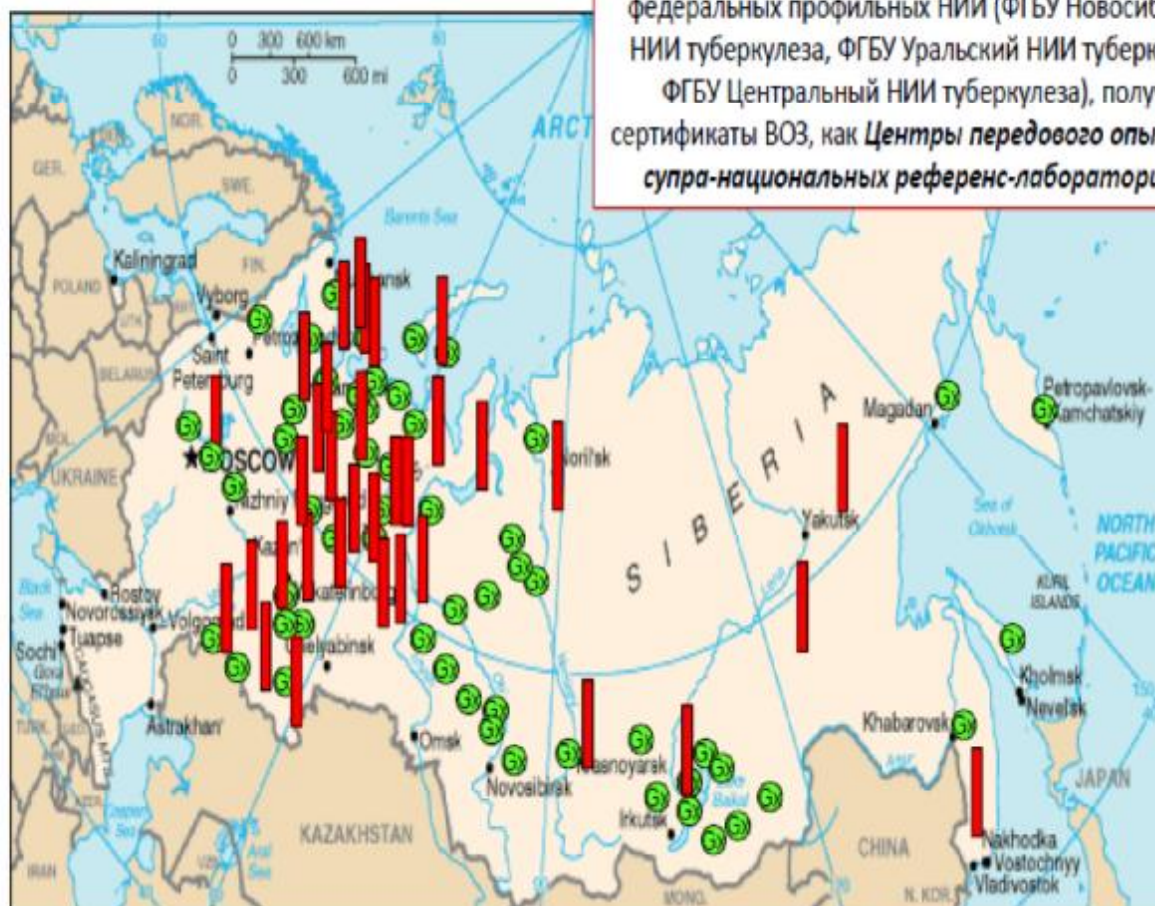
- GeneXpert (90 минут)
RIF
- ТБ-биочип, ТБ-биочип-
2 (24 ч)
RIF, INH, Ofi
- ДНК-стрипы
GenoType® MTBDRplus
(90 мин)
RIF, INH
- ДНК-стрипы
GenoType® MTBDRsl (2-3 ч)
Fq, Amk/Cap, E
- Мультиплексная ПЦР
RIF, INH



Оснащение современным лабораторным оборудованием

119 BACTEC MGIT 960
120159 GeneXpert

27 апреля 2015 года три бактериологические лаборатории по диагностике туберкулеза, работающие в федеральных профильных НИИ (ФГБУ Новосибирский НИИ туберкулеза, ФГБУ Уральский НИИ туберкулеза и ФГБУ Центральный НИИ туберкулеза), получили сертификаты ВОЗ, как *Центры передового опыта Сети супра-национальных референс-лабораторий ВОЗ*



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Фенотипические методы определения Л

Непрямые фенотипические методы:

- метод абсолютных концентраций на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена;
- модифицированный метод пропорций в жидкой питательной среде в системе с автоматизированным учетом роста микроорганизмов;
- нитратредуктазный метод индикации роста МБТ на основе метода абсолютных концентраций на плотной питательной среде с использованием реактива Грисса;
- модифицированный метод определения минимальных ингибирующих концентраций в жидкой питательной среде.



✓повышает эффективность выделения МБТ на **21,2%**

✓сокращает сроки получения положительных результатов и результатов определения лекарственной устойчивости до **10-15 дней**

✓работа на ВАСТЕС трудоемкий и дорогостоящий процесс



Приказ №951

II. Основные микробиологические и молекулярно-генетические методы исследований во фтизиатрии

3. Методы определения лекарственной чувствительности

На плотной питательной среде
Левенштейна-Йенсена проводят
определение ЛЧ МБТ методом
абсолютных концентраций к ПТП
первого ряда (стрептомицин,
изониазид, рифампицин, этамбутол) и
к ПТП второго ряда (канамицин,
капреомицин, циклосерин,
офлоксацин, этионамид,
аминосалициловая кислота,
амикацин).

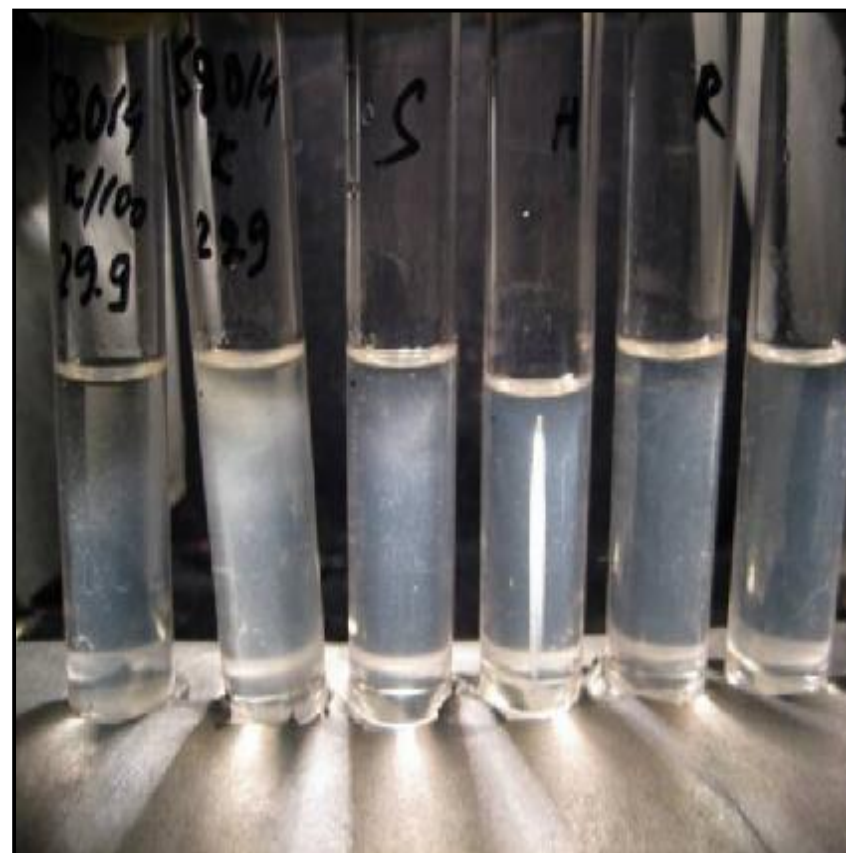
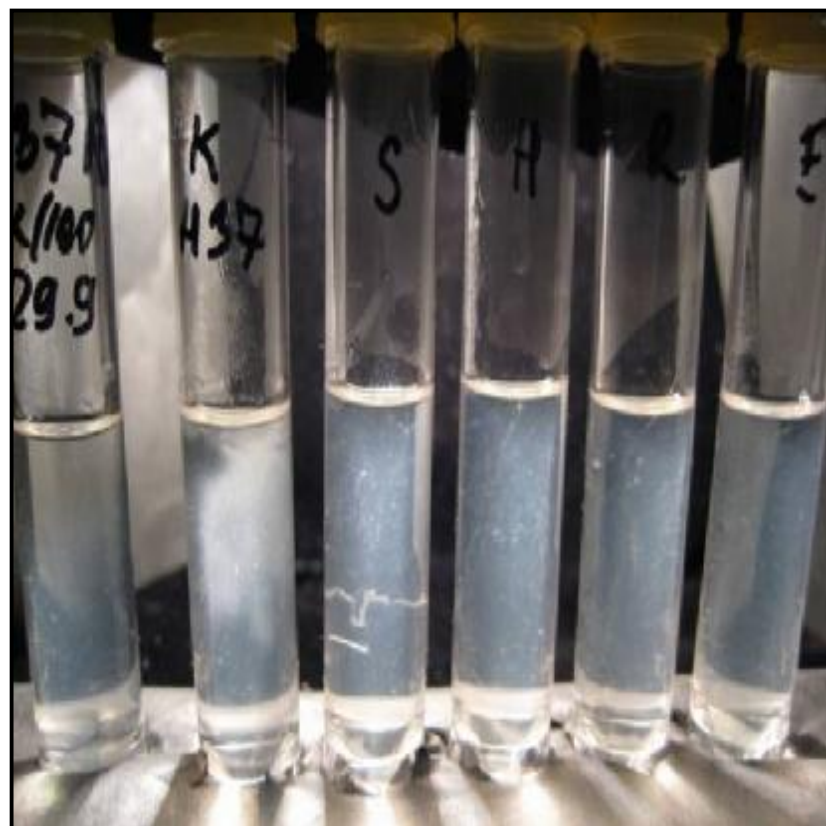
На жидких питательных средах
проводят определение ЛЧ МБТ к
ПТП первого ряда (изониазид,
рифампицин, этамбутол,
стрептомицин, пиразинамид) и к
ПТП второго ряда (амикацин,
канамицин, офлоксацин,
левофлоксацин, моксифлоксацин,
этионамид, протионамид,
капреомицин, аминсалициловая
кислота, линезолид).

4. Определение лекарственной чувствительности нетуберкулезных микобактерий

Рекомендуется использовать метод на основе
определения минимальных ингибирующих
концентраций препаратов в жидкой питательной среде.



Рост МБТ на полужидкой среде Миддлбрука на 8 сутки



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Доли правильных результатов выявления устойчивости МБТ
к противотуберкулезным препаратам в лабораториях
региональных ПТД по данным ФСВОК в 2014 году

Культуральным методом



Молекулярно-генетическим
методом



*изониазид,
рифампицин и
препараты 2-го
ряда – 99,7%*



ПТП	Гены ЛУ
стрептомицин	rrs
изониазид	katG, ahpC, inhA
рифампицин	rpoB
этамбутол	embB
пиразинамид	pncA
фторхинолоны	rpsL, gidB
канамицин	rrs, eis
капреомицин	rrs, tlyA
амикацин	rrs
бедаквилин	atpE

- Молекулярно-генетические методы:
- GeneXpert (90 минут) **RIF**
- ТБ-биочип, ТБ-биочип-2 (24 ч) **RIF, INH, OfI**
- ДНК-стрипы GenoType® MTBDRplus (90 мин) **RIF, INH**
- ДНК-стрипы GenoType® MTBDRsl (2-3 ч) **Fq, Amk/Cap, E**
- Мультиплексная ПЦР **RIF, INH**





Molecular drug resistance testing

Mutation	Drug			Drug	
	Isoniazid	Ethionamide		Amikacin	Capreomycin
katG S315T	-	+	rrs A1408G* (1401)	-	+
inhA -16G -15T -8A/C	+	-	rrs C1409T* (1402)	+	-
			rrs G1491C/T* (1484)	-	-
	Rifampicin	Rifabutin		Streptomycin	
rpoB S531L H526mut	-	-	rpsL K43R	-	
rpoB D516mut	-	+	rrs A523C* (514) C526T* (517)	-	
rpoB L533mut	+	+		Moxifloxacin	
	Ethambutol		gyrA D94mut	-	
embB M306mut	(+)		gyrA A90mut	(+)	

Dominguez J et al.
IJTLD 2015 in press



**Приказ №951II. Основные микробиологические и
молекулярно-генетические
методы исследований во фтизиатрии**

**6. Молекулярно-генетические методы определения
лекарственной
чувствительности/устойчивости микобактерий
туберкулеза**

Гибридизационные технологии, основанные на гибридизации продуктов ПЦР со специфическими олигонуклеотидами, иммобилизованными на матрице, которая может представлять собой биологический микрочип, или ДНК-стрип

**1-2 дня
Н, R**

**Мультиплексная ПЦР в
режиме реального
времени**

**1-2 дня
Н, R**
Преимуществом данного метода перед описанными выше является отсутствие этапа гибридизации и оценка результатов в режиме реального времени, что позволяет снизить возможность кросс-контаминации образцов

**"Картриджная"
технология**

Непосредственно из нативной мокроты в течение 2,5 часов одновременно проводить выявление ДНК МБТ и с высокой достоверностью определять устойчивость МБТ к R



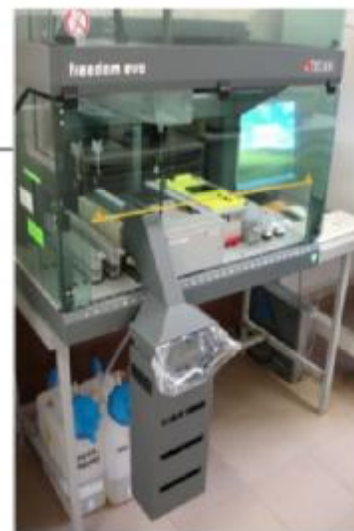
Внедрение быстрых методов ТЛЧ

ТБ-Биочип (РФ)

Мультиплексная ПЦР (РФ)

Gene Xpert MTB/RIF

DNA – strip Hain Lifescience



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Сравнительные характеристики методов молекулярно-биологической и микробиологической диагностики туберкулеза

ПЦР в режиме реального времени

Подтверждение/исключение наличия МБТ в диагностическом материале - выявление *M. tuberculosis complex* в клиническом материале

Дополнительная идентификация не требуется

Предел обнаружения: не менее 10^2 КОЕ/мл, не менее 20 копий ДНК в пробе

Диапазон количественного определения: от 10^3 до 10^7 копий ДНК

Специфичность: 100%

Время оборота теста: 24 – 48 часов

Проблемы:

1. Требуется несколько отдельных зон
2. Обучение – 2-3 дня
3. Умеренная стоимость расходных материалов, высокая стоимость оборудования



Тест Xpert

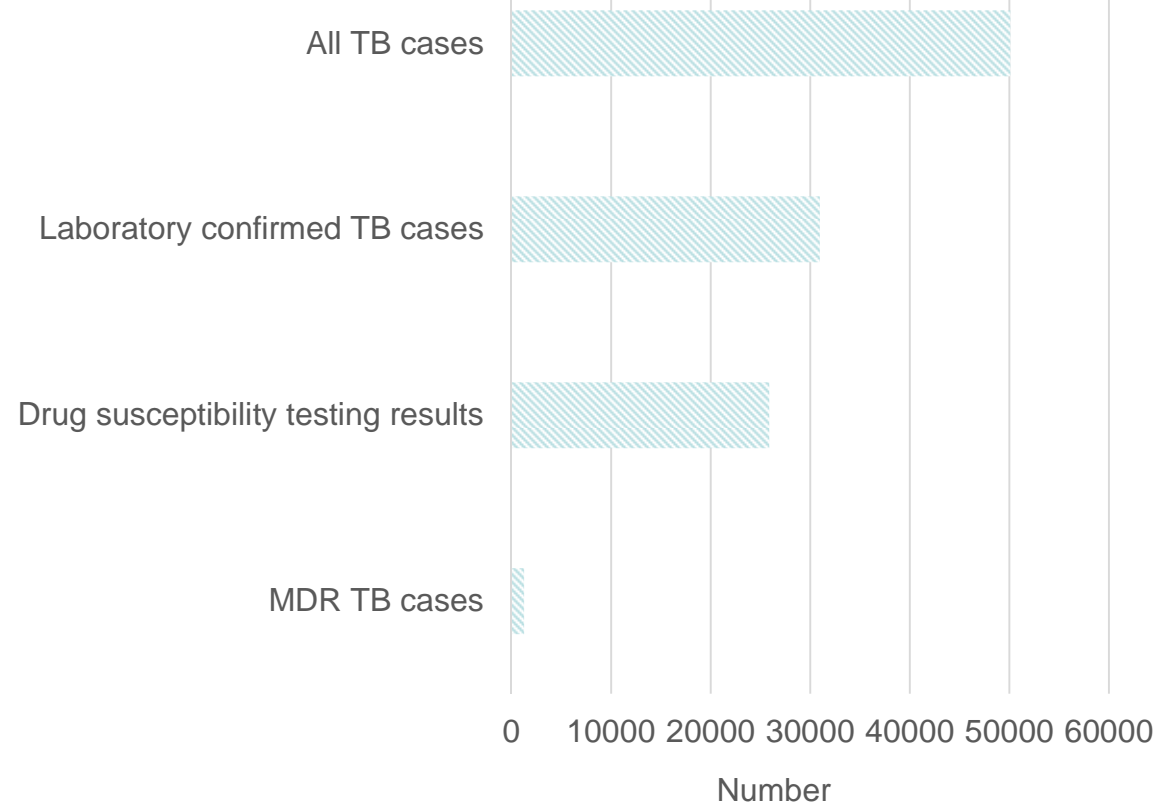
MTB/RIF, 2010 г.

- Выявление *M. tuberculosis*, а также мутационно-обусловленной устойчивости к рифампицину непосредственно из мокроты в течении 100 минут
- Аналитические испытания показали, что тест Xpert MTB/RIF имеет аналитическую чувствительность 5 генных копий очищенной ДНК и 131 cfu/ml of *M. tuberculosis*
- Ген *rpoB* «покрывает» все мутации, обнаруженные в >99.5% штаммов, устойчивых к рифампицину
- Клинические испытания (1730 пациентов с подозрением на ТБ или МЛУ-ТБ) показали, что 92.2% культурально положительных б-ных диагностированы с помощью единственного теста Xpert MTB/RIF
- Чувствительность единственного теста Xpert MTB/RIF у бактериоскопически отрицательных/культурально положительных б-ных – 72.5% и возросла до 90.2% при 3-х образцах
- Чувствительность выявления устойчивости к рифампицину – 99.1%, а исключения устойчивости – 100%
- Специфичность Xpert MTB/RIF – 99%
- Сравнительное время выявления (в среднем):
 - 1 день - Xpert MTB/RIF
 - 1 день – бактериоскопия
 - 17 дней – культура на жидких средах
 - >30 дней – культура на плотных средах

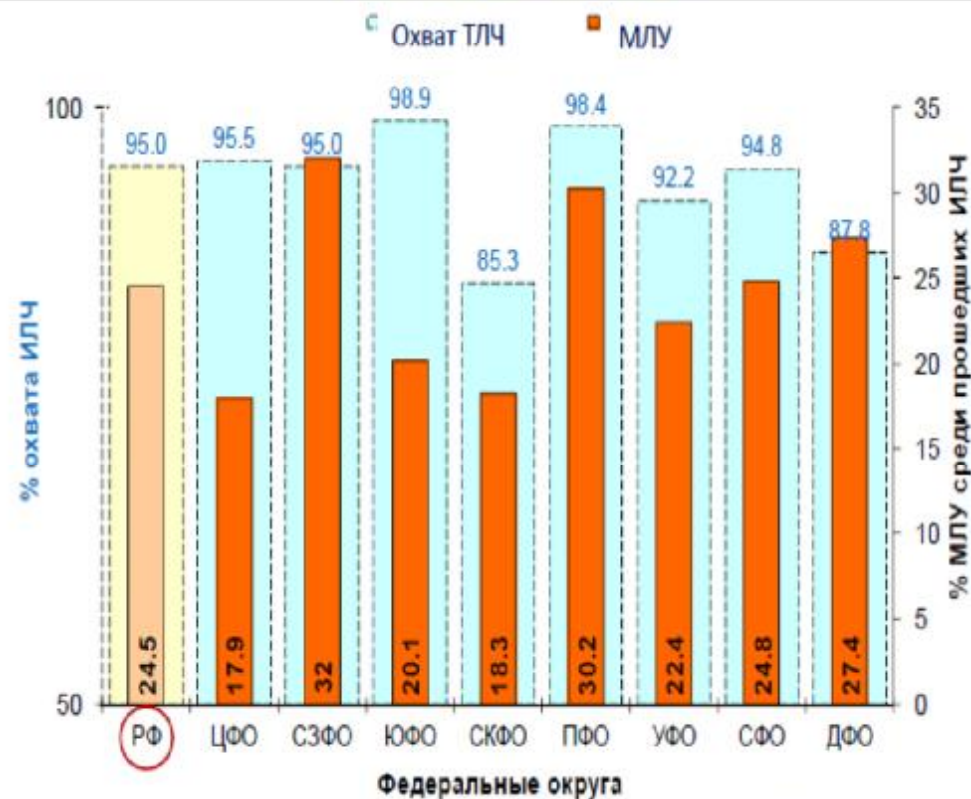


ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Тестирование на чувствительность к ПТП 1 ряда, Европа, 2013



Охват исследованиями на лекарственную чувствительность
пациентов с бактериовыделением и распространение ТБ с МЛУ
МБТ среди впервые выявленных больных туберкулезом легких,
прошедших ТЛЧ, 2014 г.



(Источник: форма № 7-ТБ)

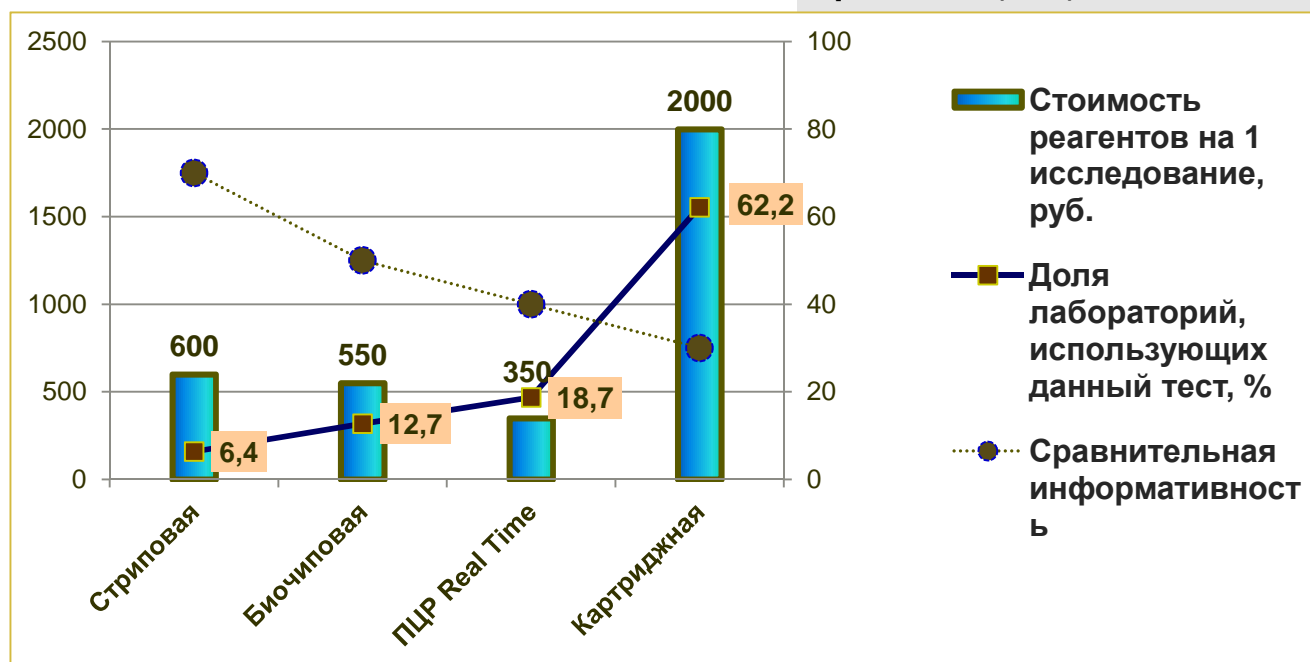
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Технологические и экономические аспекты применения молекулярно-генетических методов этиологической диагностики туберкулеза. Урал. 2013

□ МГ-исследования выполняются во всех субъектах региона (12 бак.лабораторий)

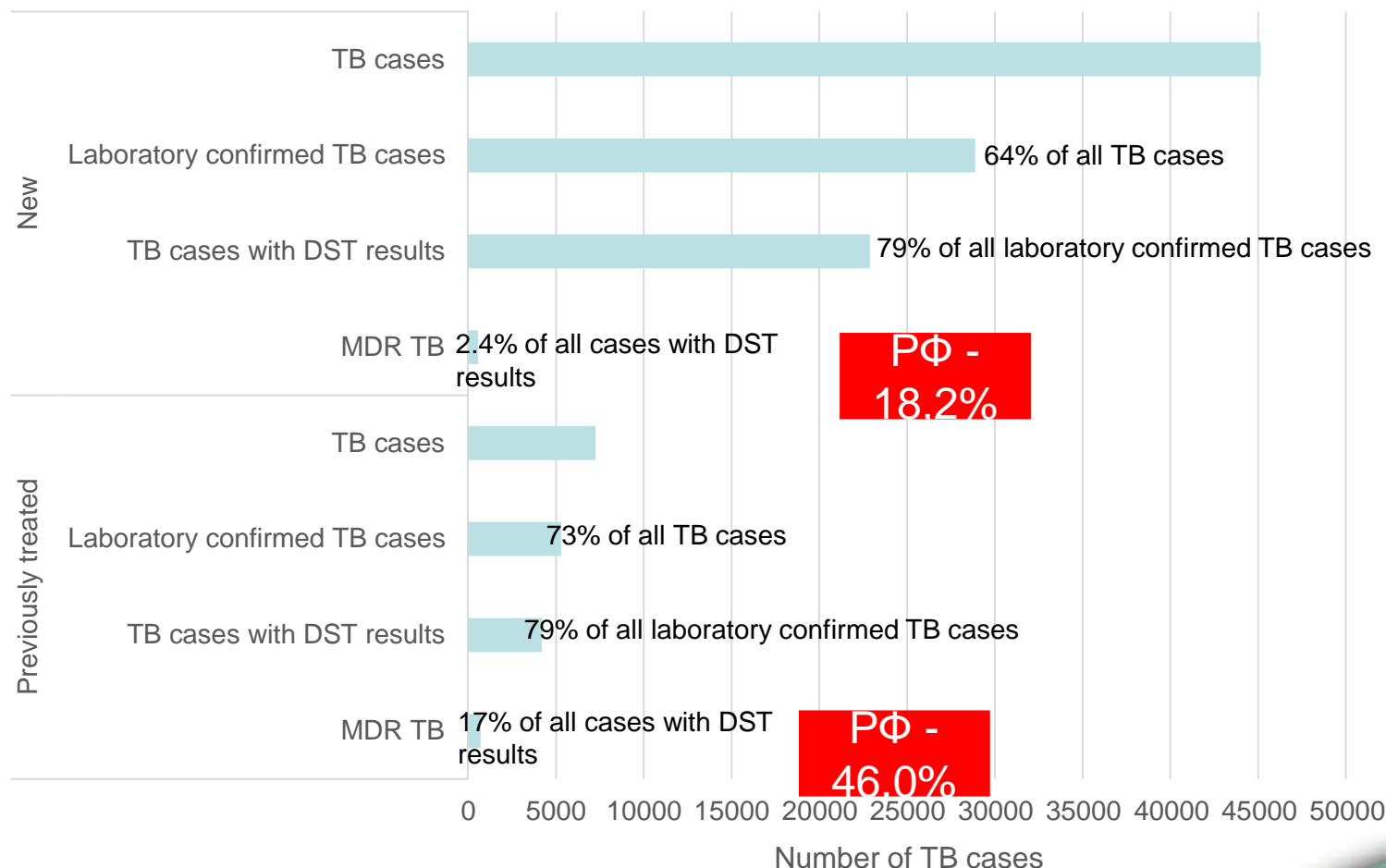
□ 25% лабораторий имеют 2 и более технологии



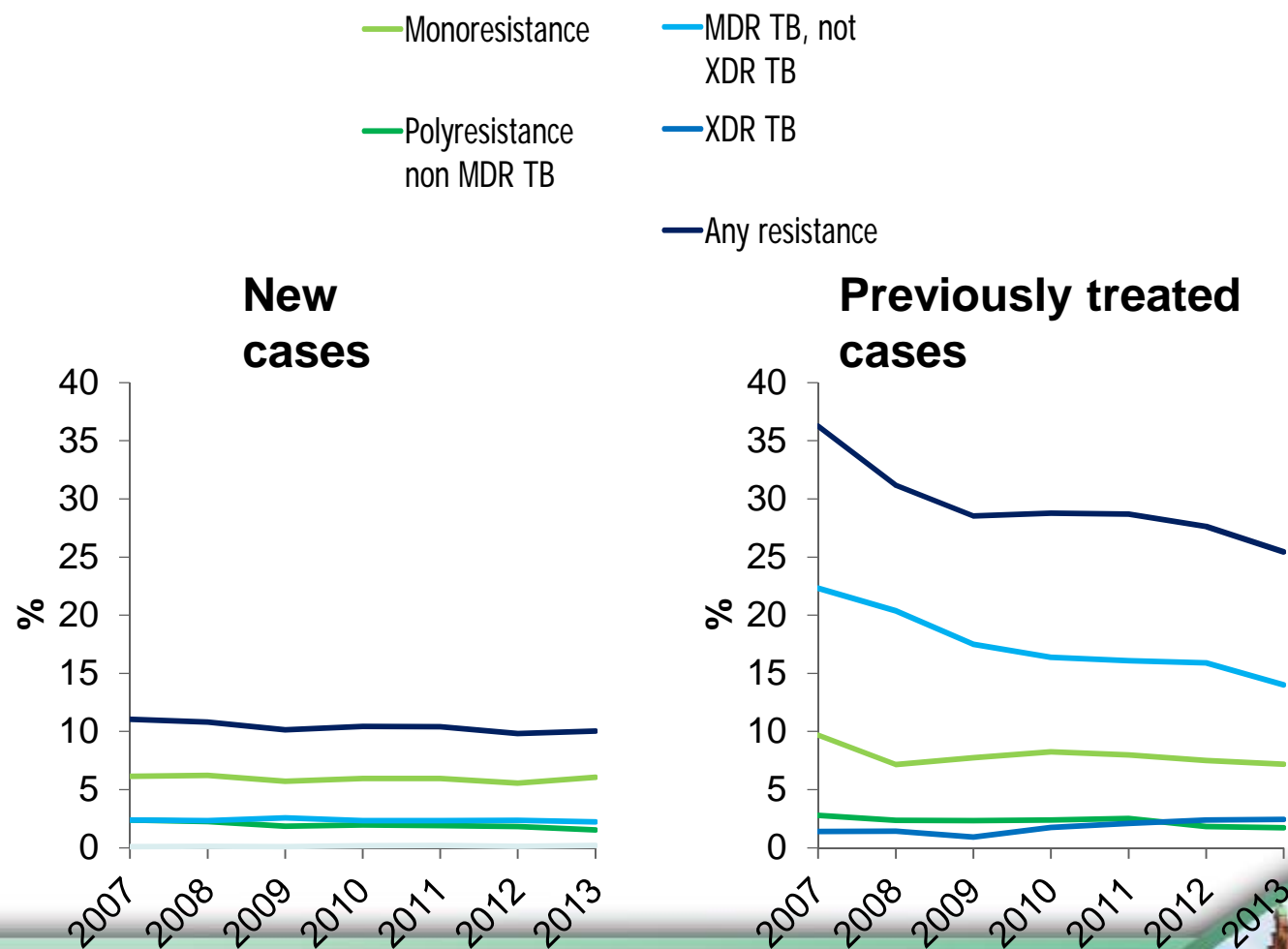
Технология	Определение устойчивости к ПТП 1 ряда	Определение устойчивости к ПТП 2 ряда	Идентификация НТМБ	Пропускная способность, образцов в смену	Сроки получения результатов
Биочиповая (Россия)	+ (I,R)	+ (Fq)	-	40	3 дня
Стриповая	+ (I,R,E)	+ (K,Cap, Fq)	+	48	1 день
Картридная	+ (R)	-	-	2- 8	2 часа
ПЦР Real Time (Россия)	+ (I,R)	-	-	24	2 дня



МЛУ ТБ среди впервые выявленных и ранее леченных случаев ТБ, Европа, 2013



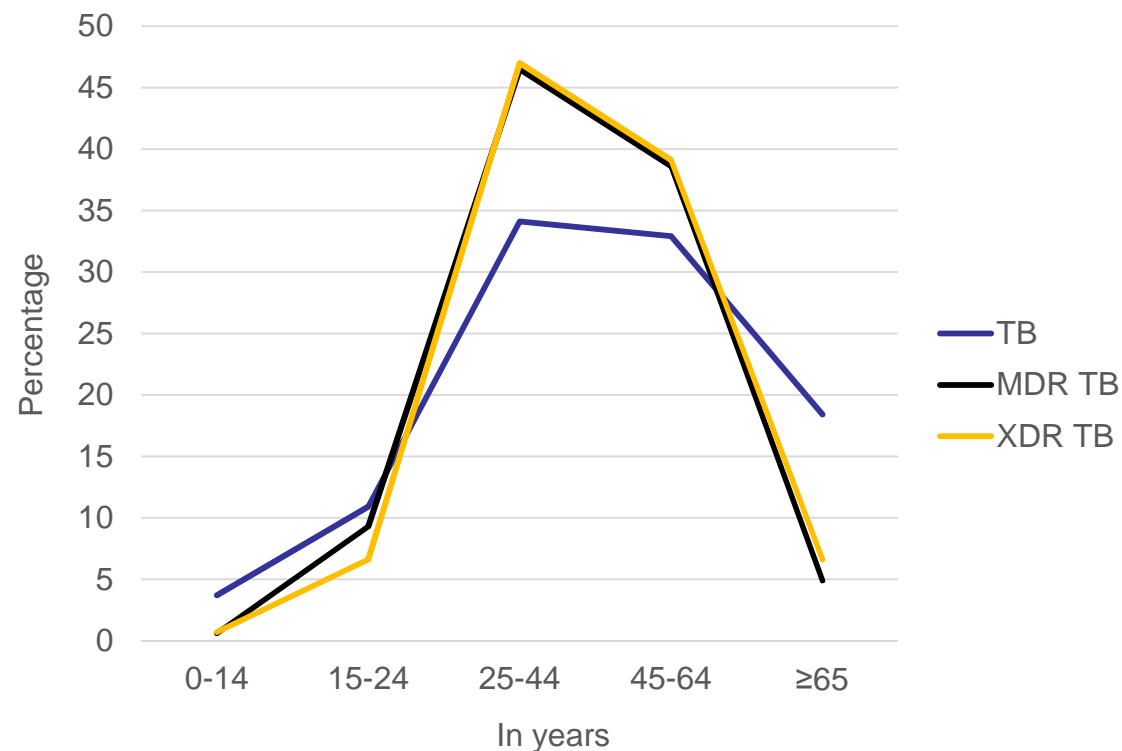
Устойчивость МБТ среди новых и ранее леченных случаев в Европе, 2007-2013



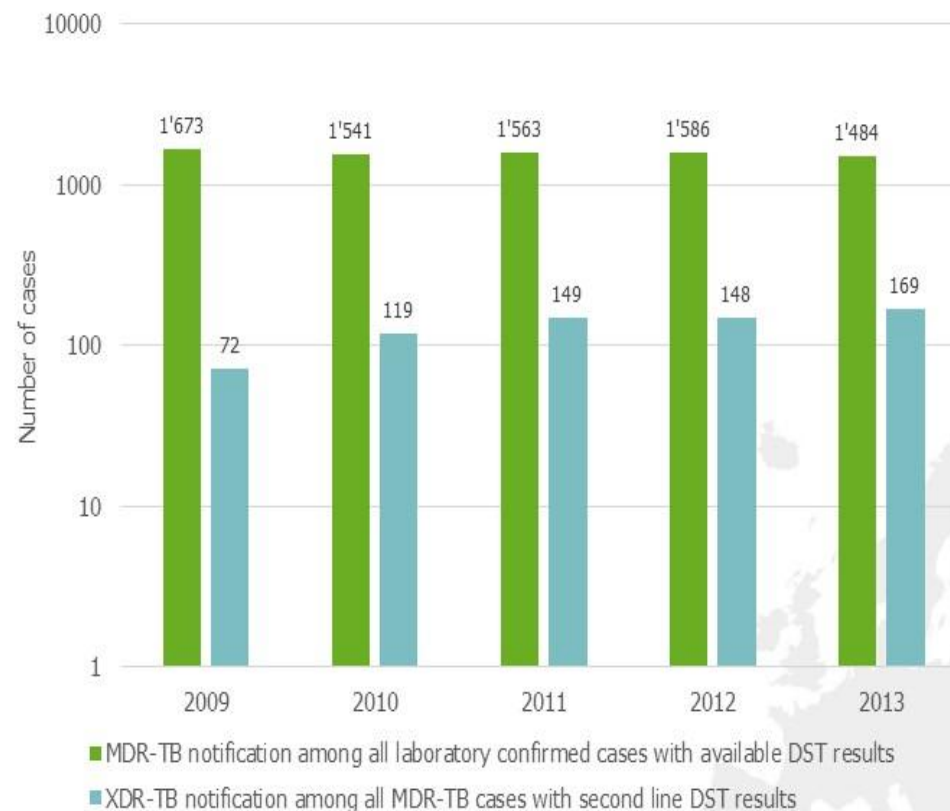
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Age groups of TB, MDR TB, and XDR TB cases, EU/EEA, 2013



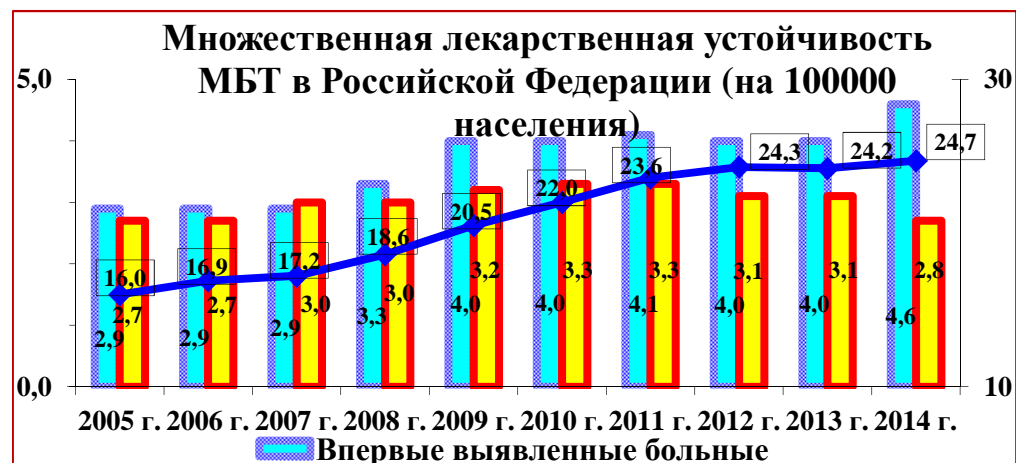
Notified MDR TB and XDR TB cases, EU/EEA, 2009-2013



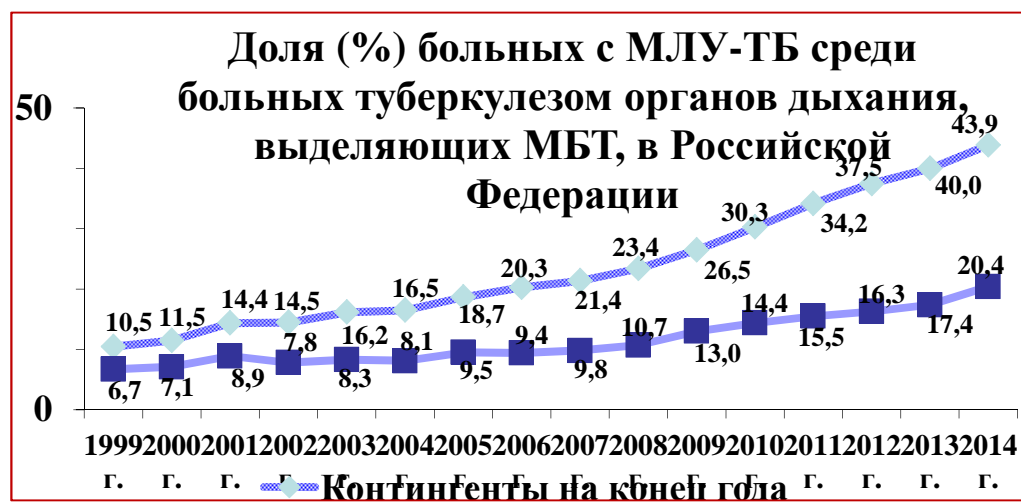
ECDC/WHO-Europe Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe report 2015

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





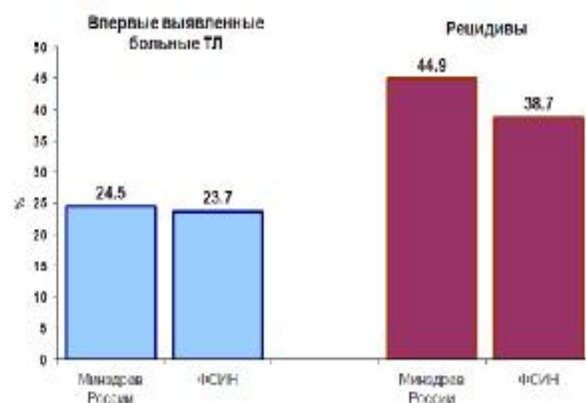
Доля от
больных
ВВ ТОД
МБТ(+) –
24,8%
(20,4%)



Доля МЛУ
ТБ от
контингенто
в ТОД
МБТ(+)-
47,3%



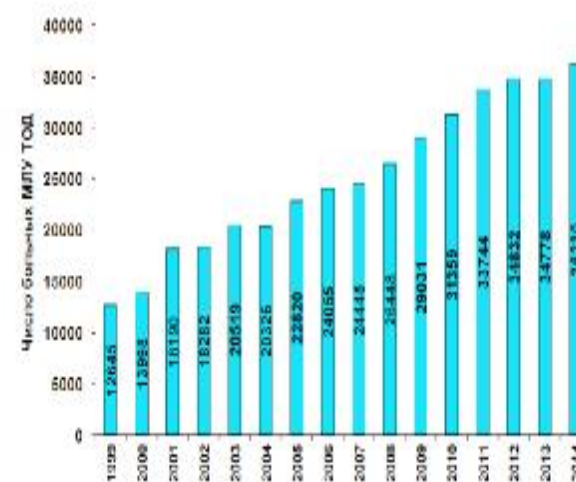
Доля туберкулеза с МЛУ МБТ среди впервые выявленных больных и рецидивов туберкулеза легких, имеющих результат ТЛЧ, 2014 г.



(Источник: формы № 7-ТБ Минздрава России и ФСИН России)

Заболеваемость
МЛУ ТБ в 2015 г.
5,7
(2014 – 4,6)

Число больных ТБ с МЛУ МБТ, состоящих на учете в Российской Федерации в 1999–2014 гг.

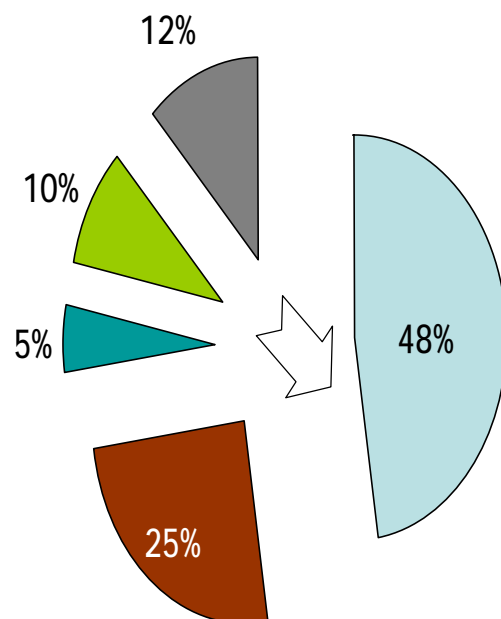


ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



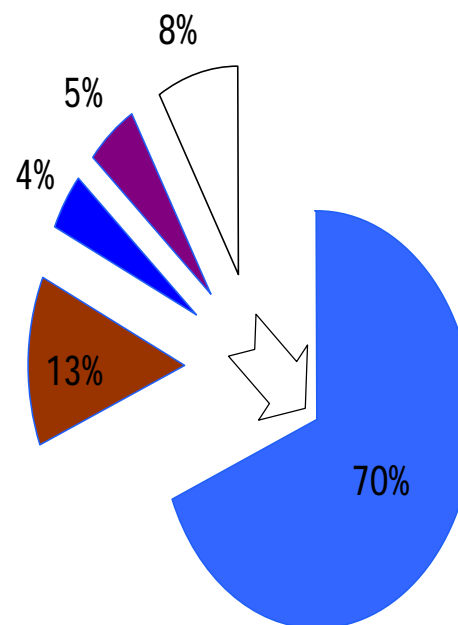
Пополнение резервуара ТБ/ВИЧ с МЛУ (СЗФО, ф.33, 2013)

ТБ-МЛУ/ВИЧ



■ начало года
■ рецидивы
■ прибывшие

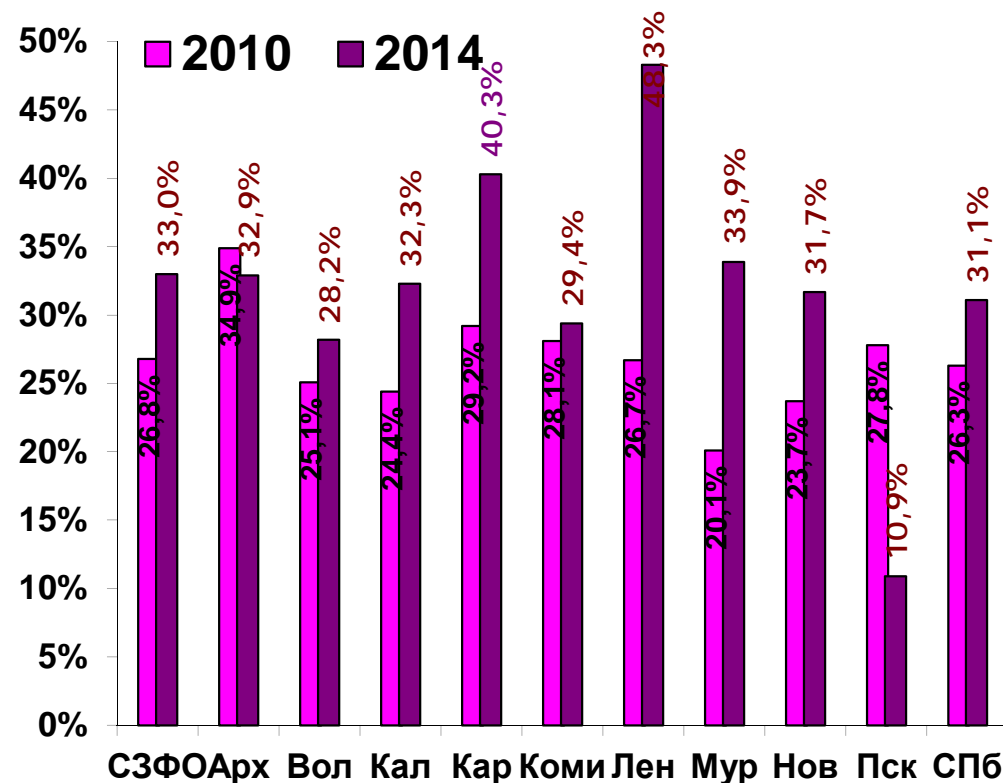
ТБ-МЛУ без ВИЧ



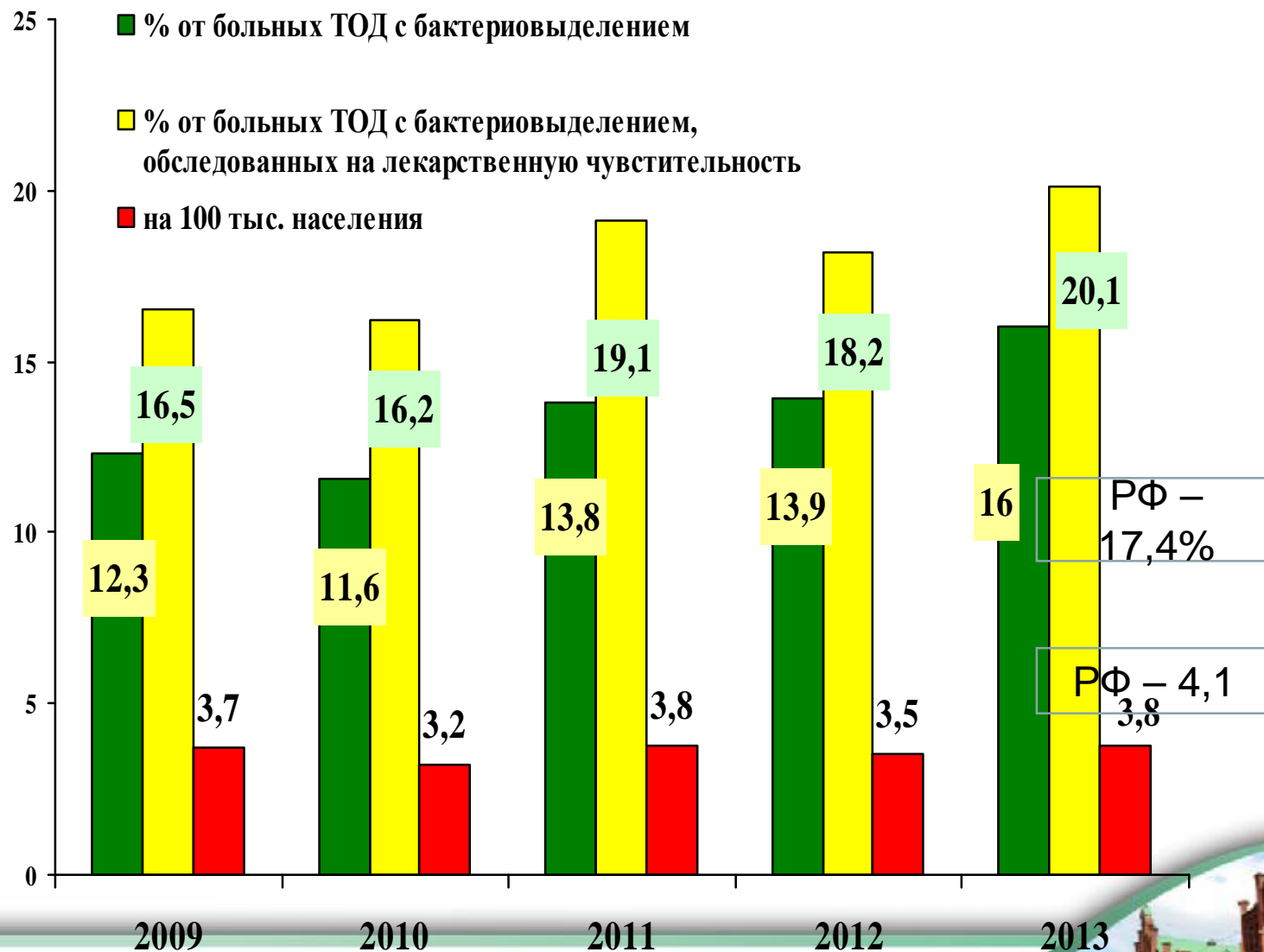
■ ВВ больные
■ прогрессирование



Доля первичной множественной ЛУ МБТ среди обследованных ТЛЧ (лаб. регистр, 2010-2014 гг.)



ЛЕКАРСТВЕННАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ МБТ У ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ БОЛЬНЫХ НА УРАЛЕ В 2007-2013 ГГ. (Ф. 33, %)

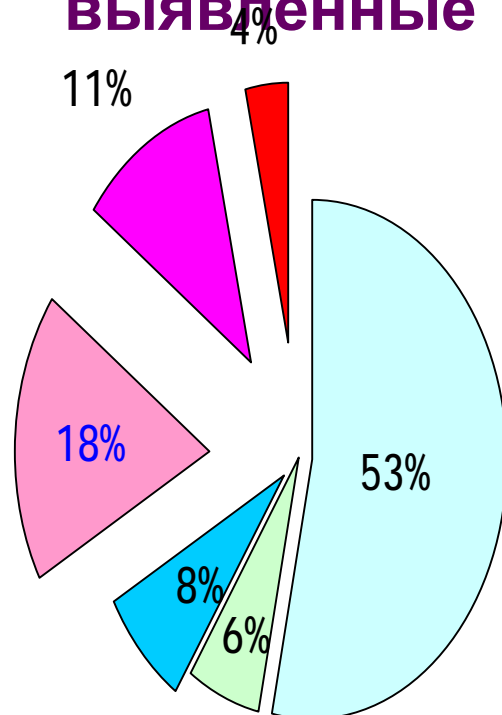


ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

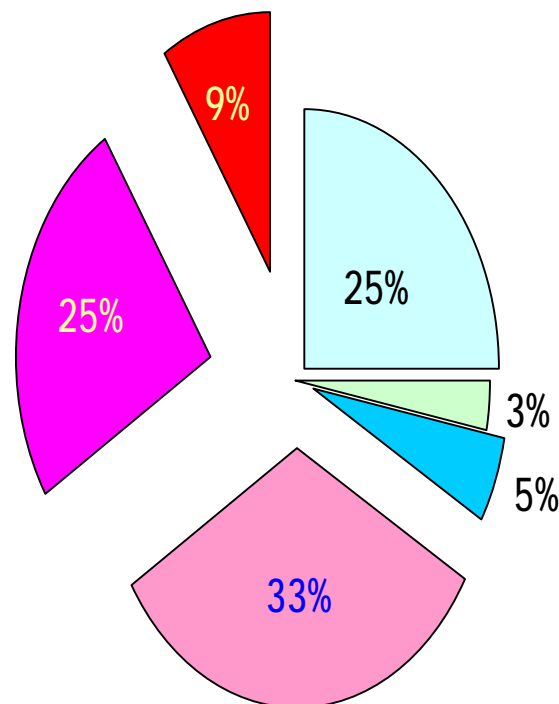


Структура ЛУ МБТ (СЗФО, лаб.регистр, 2014 г.)

Впервые выявленные



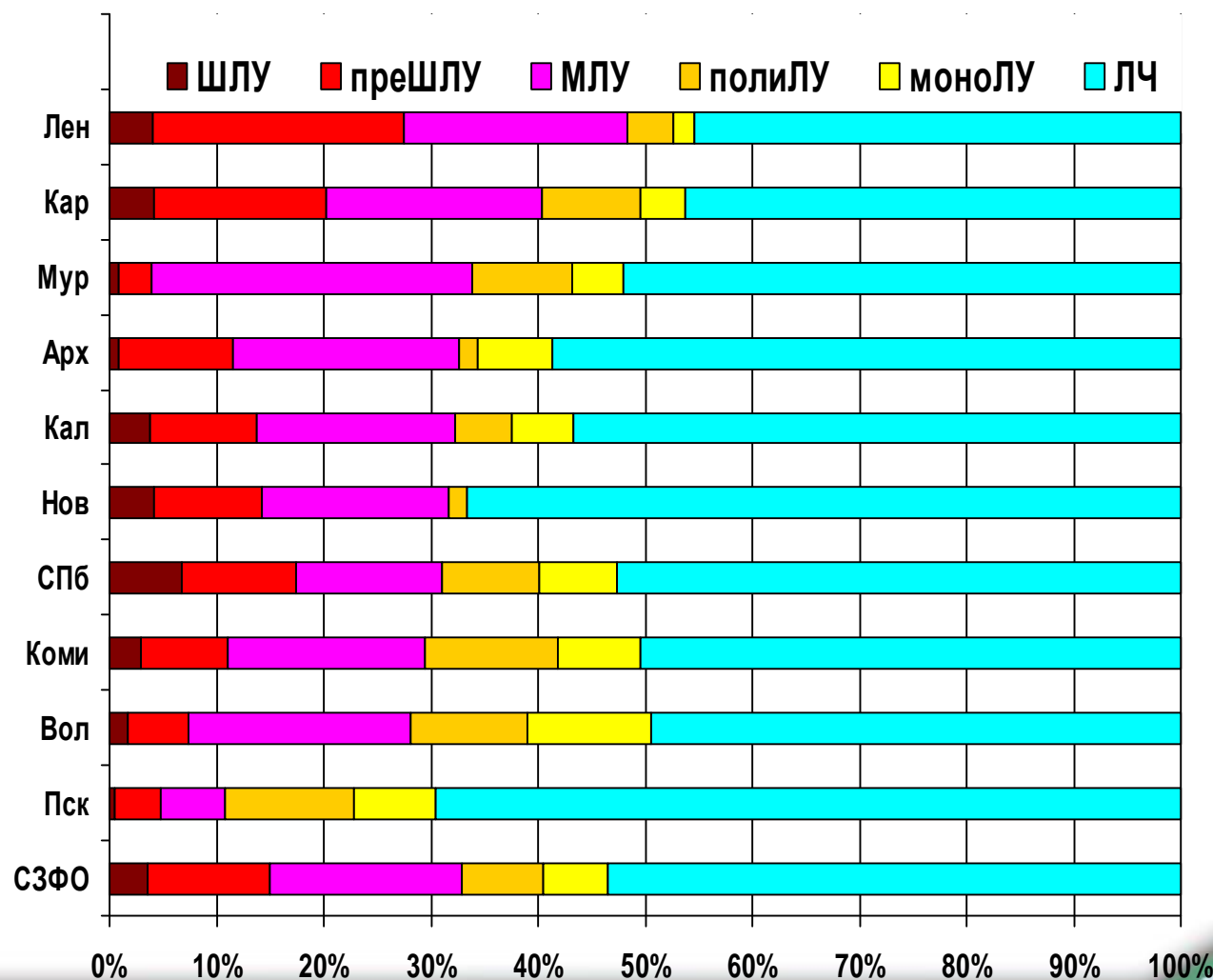
Рецидивы



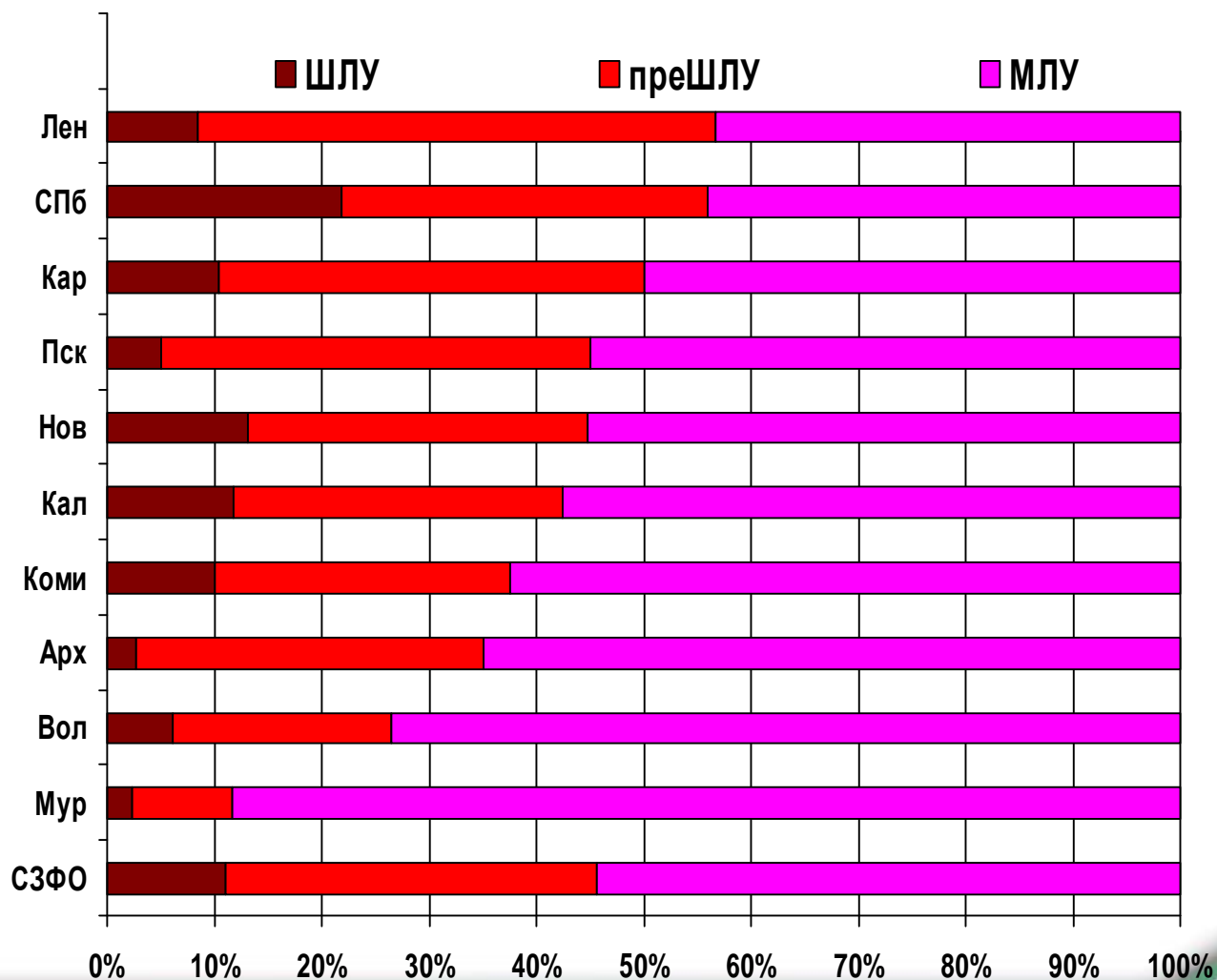
Чув МоноЛУ ПолиЛУ МЛУ ПреШЛУ ШЛУ



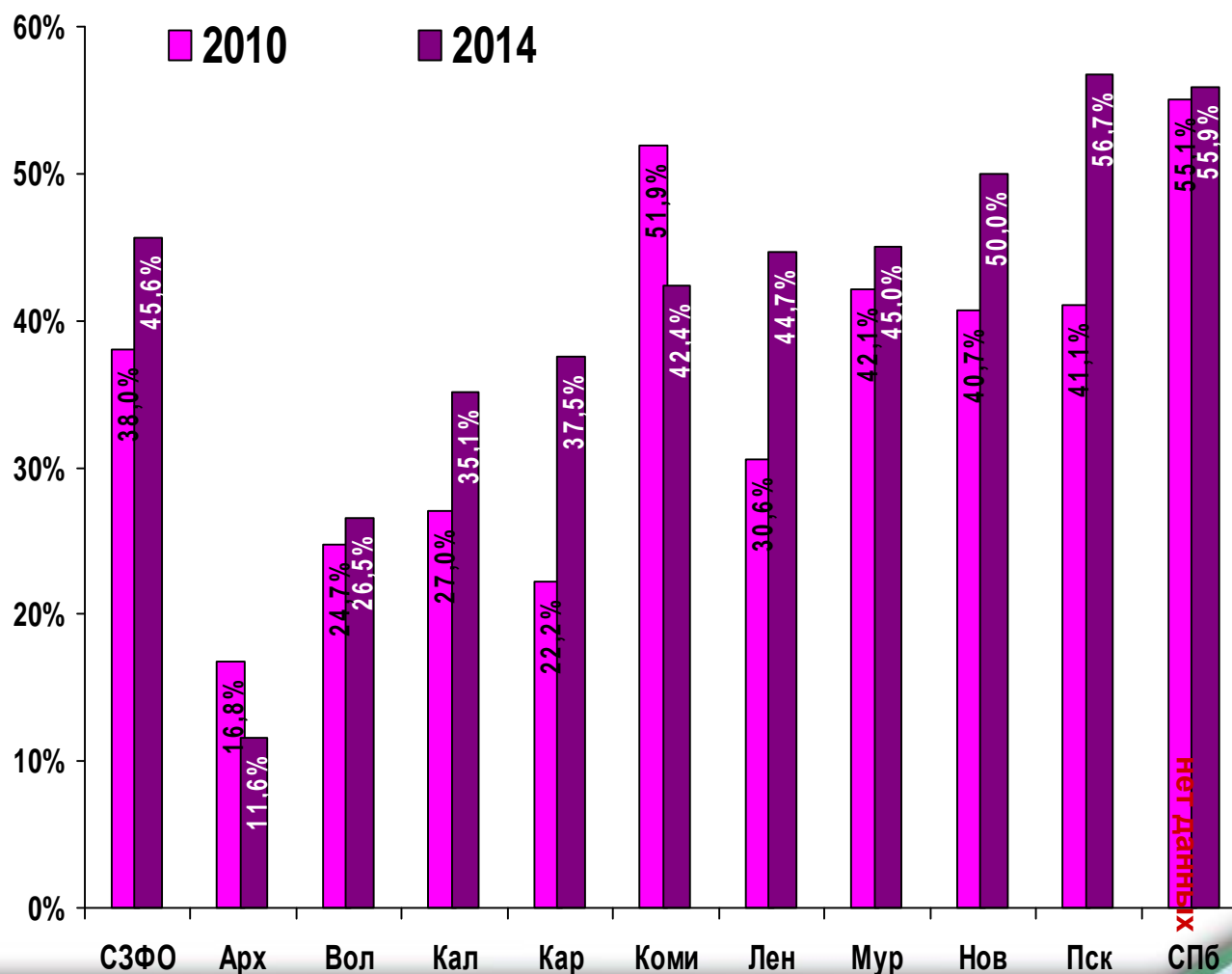
Структура первичной лекарственной устойчивости МБТ (лаб.регистр, СЗФО, 2014 г.)



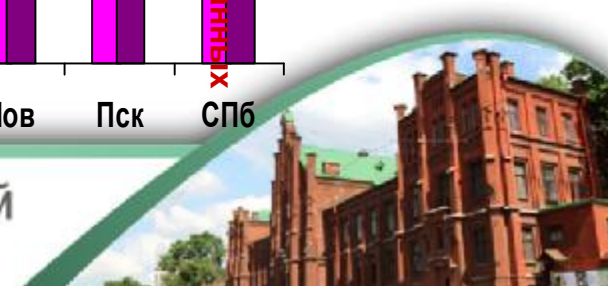
Структура первичной множественной ЛУ МБТ (лаб.регистр, СЗФО, 2014 г.)



Доля первичной ШЛУ+преШЛУ МБТ среди больных ТБ с МЛУ (лаб. регистр, 2012-2014 гг.)



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



МЛУ/ШЛУ ТБ в РФ, 2014

- Впервые заболели МЛУ ТБ – **6765 человек***
- Контингенты МЛУ ТБ на 31 декабря – **36 230 человек***



Расчетное число больных с ШЛУ ТБ в РФ –
3 261 человек

*Форма № 33

**Global TB report, WHO, 2014



Изменение спектра лекарственной устойчивости МБТ у больных ШЛУ ТБ по ретроспективным данным (УНИИФ, 2013)

При выявлении
заболевания

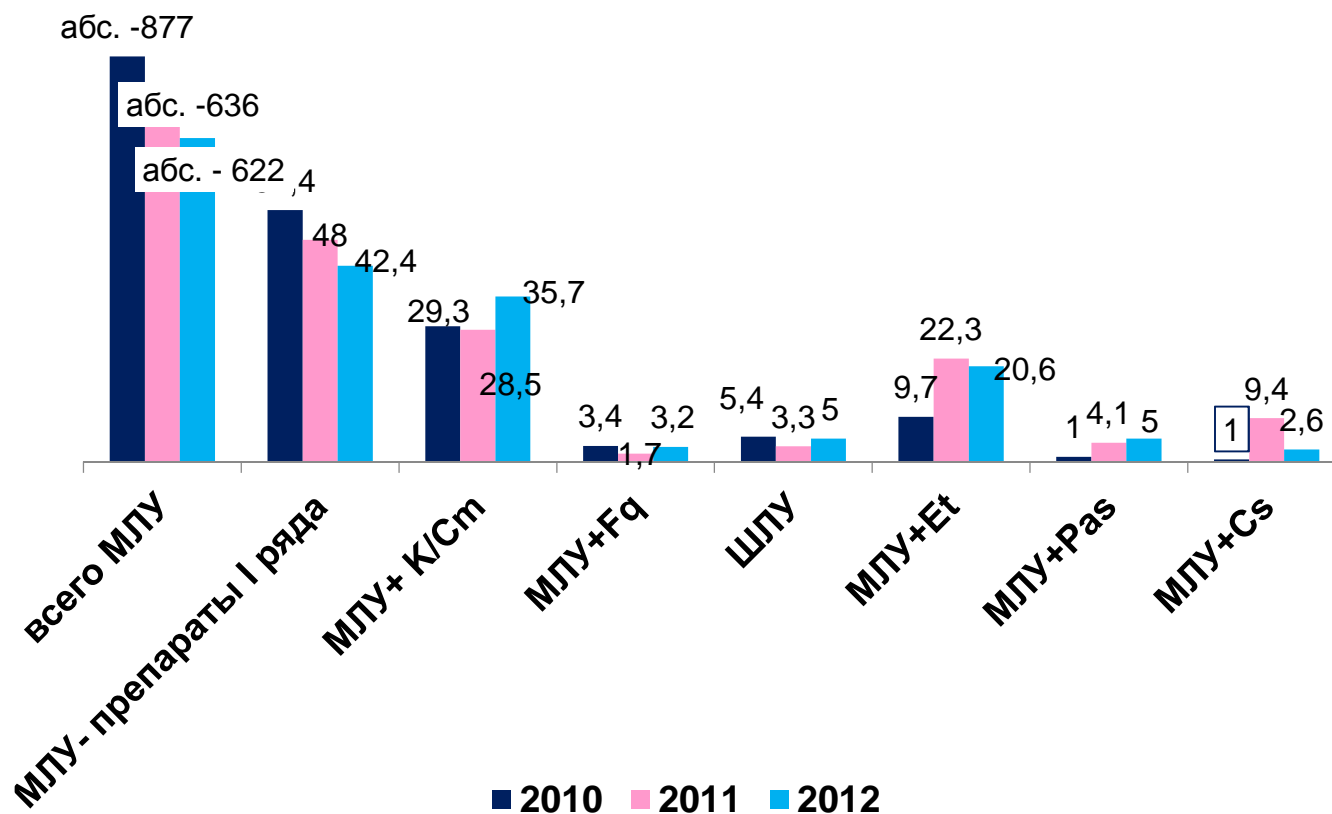


- Нет данных о ЛЧ
- Культура чувствительна
- Культура полирезистентна
- Первичная МЛУ
- Первичная ШЛУ

К трем годам
наблюдения



Структура МЛУ МБТ в СЗФО РФ среди впервые выявленных больных до начала лечения за период 2010-2012 гг. (в %)



Препараты	Число резистентных к другим ПТП больны при Rif резистентности, определяемой G-X(n=238)	Положительная прогнозирующая ценность Rif резистентности в предсказании дополнительной резистентности к другим ПТП %, 95% CI
Isoniazid	236(99%)	99(97,100)
Ethambutol	185(78%)	77(72,83)
Pyrazinamide	198(83%)	83(78,88)
Streptomycin	221(93%)	93(89,96)
Kanamycin	31(13%)	13(9,18)
Capreomycin	15(6%)	6(4,10)
Amikacin	19(8%)	8(5,12)
Ofloxacin	165(69%)	69(63,75)
Moxifloxacin	157(66%)	66(60,72)
Ethionamide	143(60%)	60(54,66)
Para amino salicylic acid (PAS)	35(15%)	15(10,20)
Clofazimine	2(1%)	1(0,3)

Rifampicin-resistant TB on Gene Xpert: What is the best empiric combination treatment while awaiting cultures?

Ujjwal Sharma,¹ Chaitali Nikam,² Radhika Banka,¹ Camilla Rodrigues,² Lancelot Pinto.¹ ¹Department of Respiratory Medicine, P.D.Hinduja Hospital and Medical Research Centre, Mumbai, India ²Department of Microbiology, P.D.Hinduja Hospital and Medical Research Centre, Mumbai, India

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, Germany

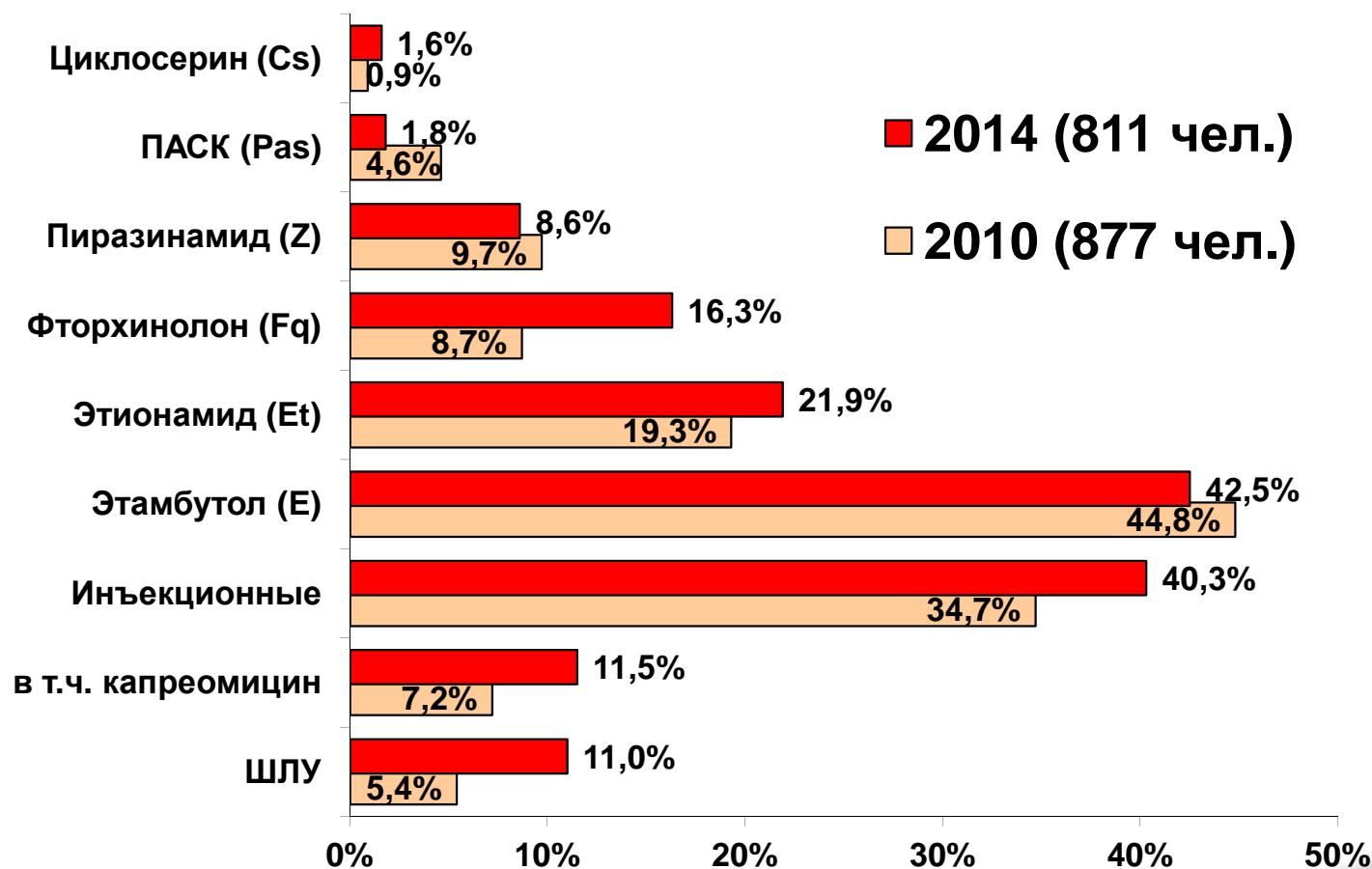
[Barbara Eker](#), [Johannes Ortmann](#), [Giovanni B. Migliori](#), [Giovanni Sotgiu](#), [Ralf Muetterlein](#), [Rosella Centis](#), [Harald Hoffmann](#), [Detlef Kirsten](#), [Tom Schaberg](#), [Sabine Ruesch-Gerdes](#), [Christoph Lange](#), and for the German TBNET Group- 2008

q Of the 184 study patients:

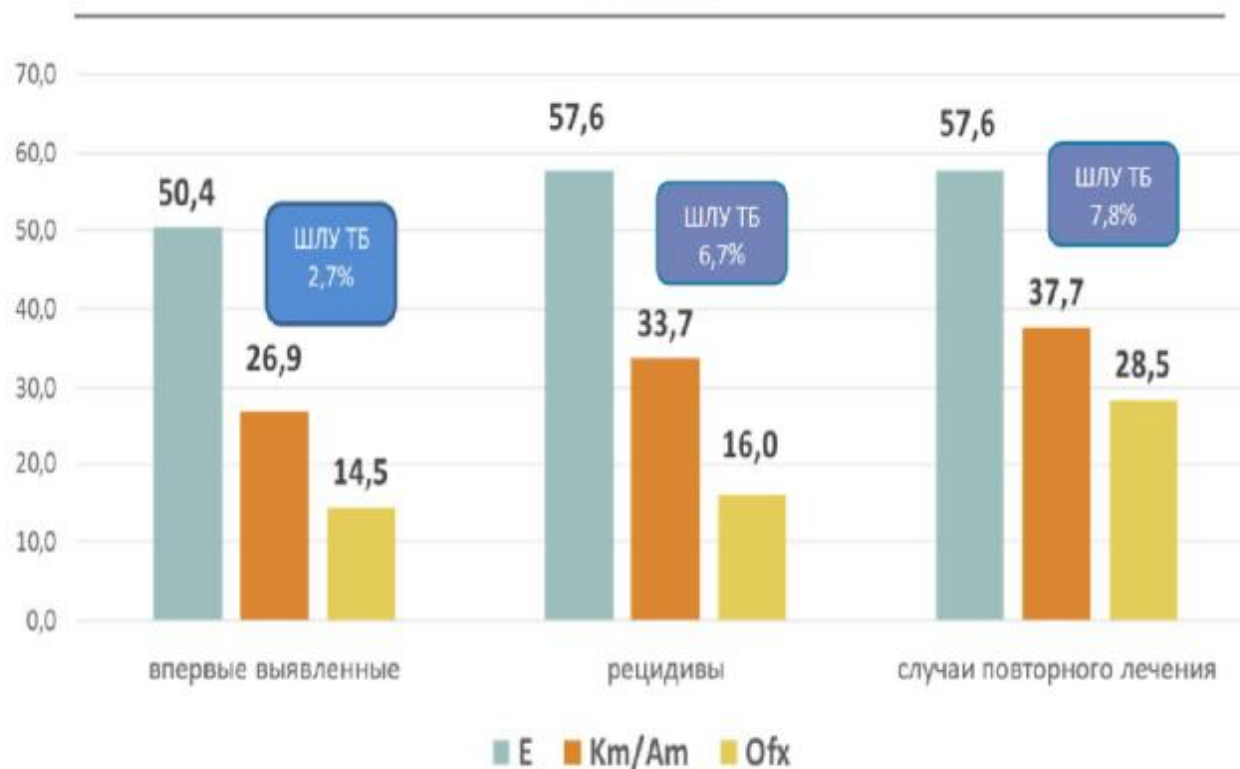
- 174 (95%) had *M. tuberculosis* isolates resistant to streptomycin,
- 119 (65%) to ethambutol,
- 103 (56%) to rifabutin,
- 79 (43%) to pyrazinamide,
- 23 (13%) to amikacin,
- 20 (11%) to a fluoroquinolone,
- 19 (10%) to capreomycin,
- 36 (19%) to ethionamide,
- 15 (8%) to para-aminosalicylic acid,
- 9 (5%) to cycloserine,
- 3 (2%) to kanamycin,
- and 1 (<1%) to linezolid.



Количество впервые выявленных с МЛУ МБТ, имеющих ЛУ к ПТП (лаб.регистр, 10 терр. СЗФО)



Дополнительная ЛУ у больных МЛУ-ТБ (%)
в 11 регионах РФ, 2013
n=1905



MDR-TB PLUS in Europe: Additional drug-resistance



Pyrazinamide 59.7%



Ethambutol 59.3%



≥ 1 SLID 26.1%



≥ 1 FLQ 17.6%

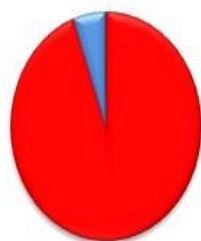


Pto/Eto 31.3%

Günther G et al.
Emerg Infect Dis 2015



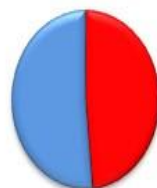
XDR-TB in Europe:



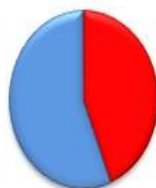
Pyrazinamide 94.4%



Ethambutol 81.8%



Etionamide 48.5%



Cycloserine 44.0%



PAS 31.0%

Günther G et al.
IJTLD 2015 in press



Руководства ВОЗ по ведению лекарственно-устойчивого ТБ, 1996-2015



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Приказ Минздрава России по улучшению диагностики и лечения туберкулеза, 2014

Декабрь 2014г.

Приказ был подготовлен
в рамках реализации
комплекса мер
Государственной
программы Правительства
РФ «Развитие
здравоохранения»



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Status of MDR-TB world-wide

- In 2013 an estimated **480,000** people developed MDR-TB
- Approximately **300,000** of all notified cases
- Of these an estimated **136,000** were diagnosed and notified
- Of these **97,000** were started on treatment (**~ 1 in 5**)
- Of patients in the 2011 cohort of detected cases:
 - 48%** were successfully treated
 - 16%** died
 - 12%** failures of treatment
 - 24%** interrupted/no outcome reported



MDR-TB detection + treatment gaps

Global numbers in 2014

480,000



New cases estimated

123,000



Cases detected

111 000



People started on treatment in 2014

1 in 4

Enrolment:
detection ratio 90%

50%

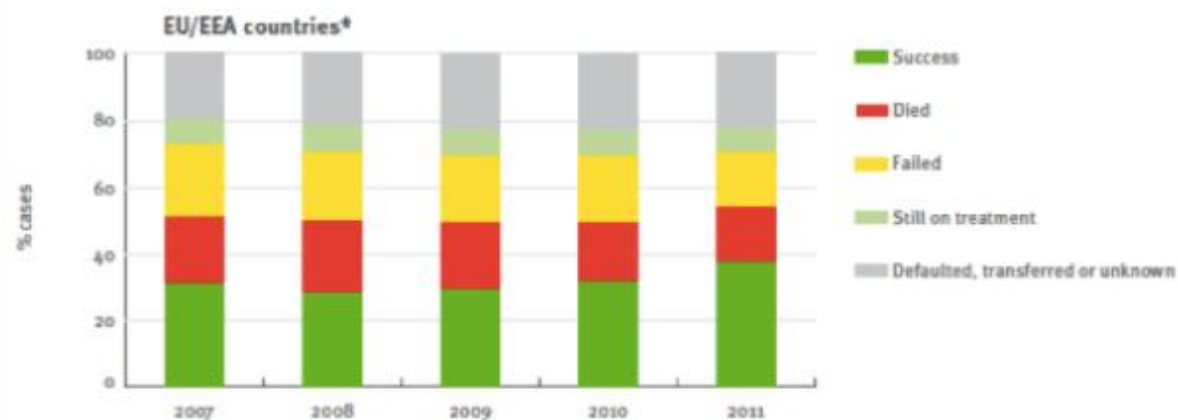


treatment success

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



MDR-TB: Disastrous outcome

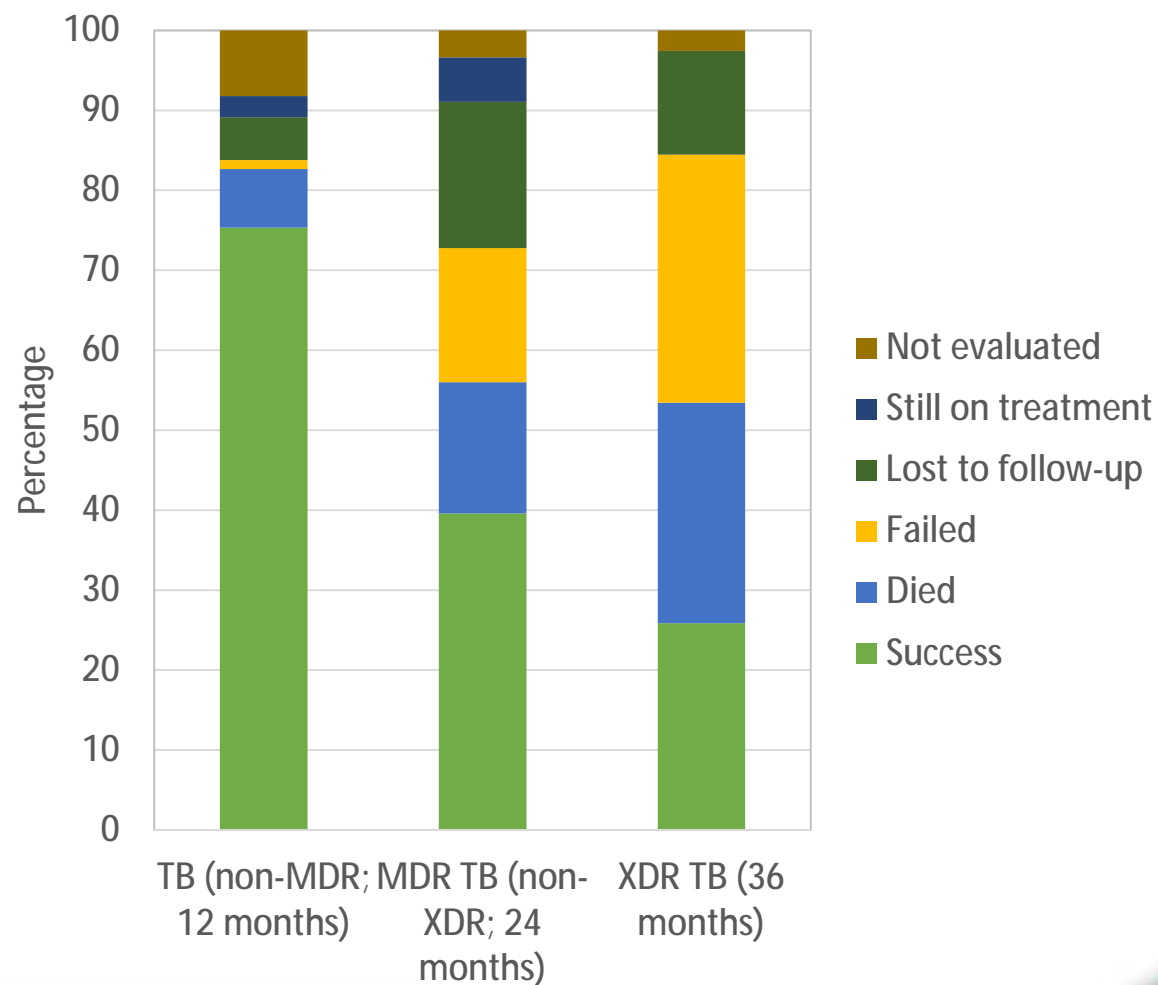


ECDC; Tuberculosis
surveillance and
monitoring in Europe,
Stockholm 2015

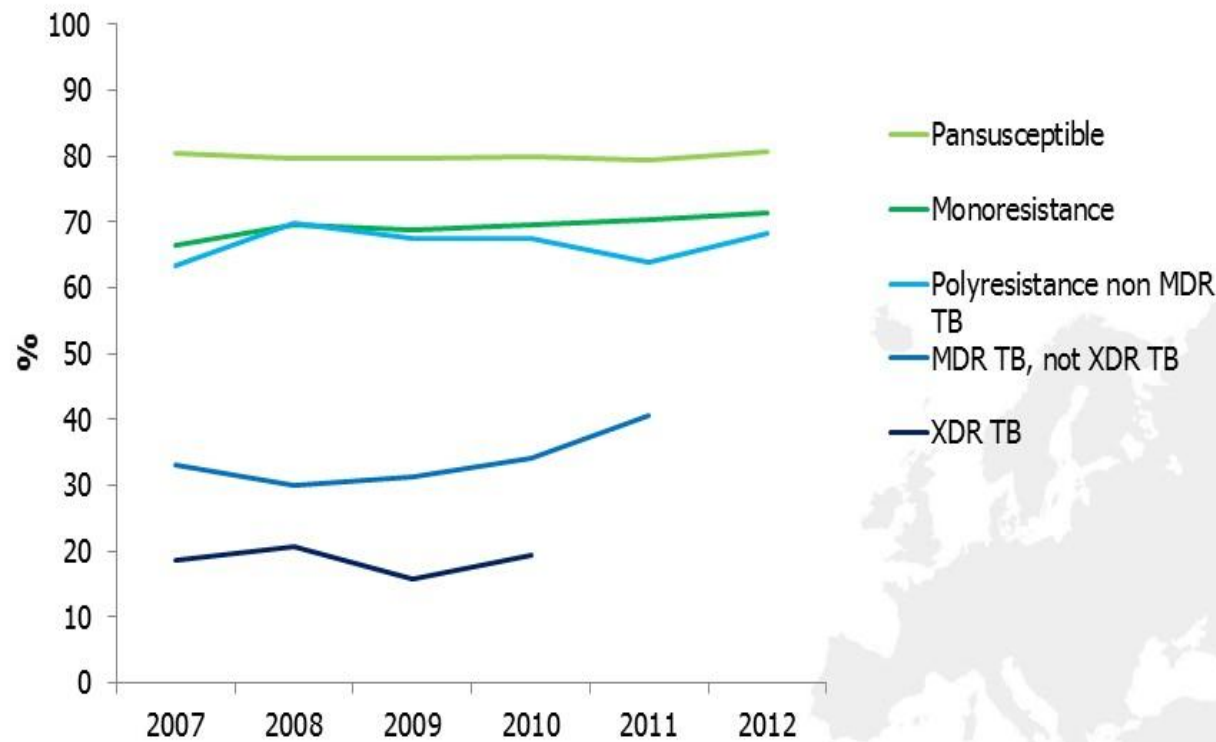
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский
институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Treatment outcome, 2012 TB cohort, 2011 MDR TB cohort, 2010 XDR TB cohort, EU/EEA



Successful treatment outcome of TB cases by resistance pattern, EU/EEA, 2007-2012



van der Werf et al. *Eurosurveillance* 2014 (updated)

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



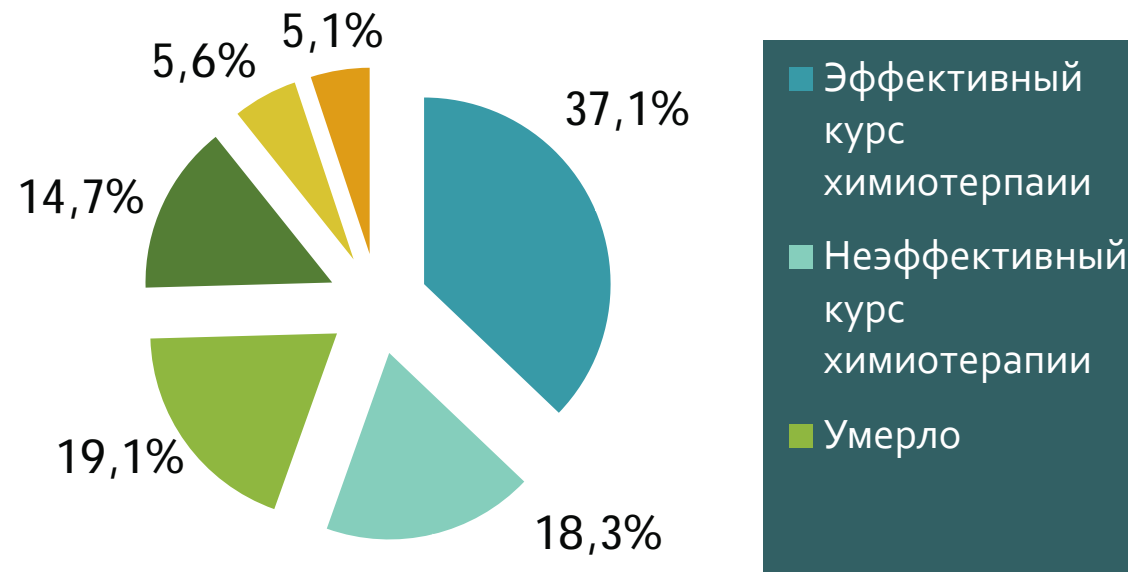
M/XDR-TB: Costs of medications

		Euro		
		Mean	Min	Max
Pan-sensitive	37	334	41	1299
MDR	30	23 272	2112	77 354
XDR	9	90 657	65 031	148 312

Günther G et al.
Eur Respir J. 2015



**Эффективность лечения больных МЛУ ТБ,
зарегистрированных в 2011 году в РФ
(82 субъекта РФ, n=15896)**



Отраслевые и экономические показатели противотуберкулезной работы в 2012-2013г.г. //
Аналитический обзор основных показателей и статистические материалы. - Москва, 2014. - 72 с.



Индикаторы выполнения стандартов лечения

Доля случаев МЛУ/ШЛУ ТБ, эффективно закончивших курс лечения по IY и Y режимам химиотерапии (когорта 2013 г.)



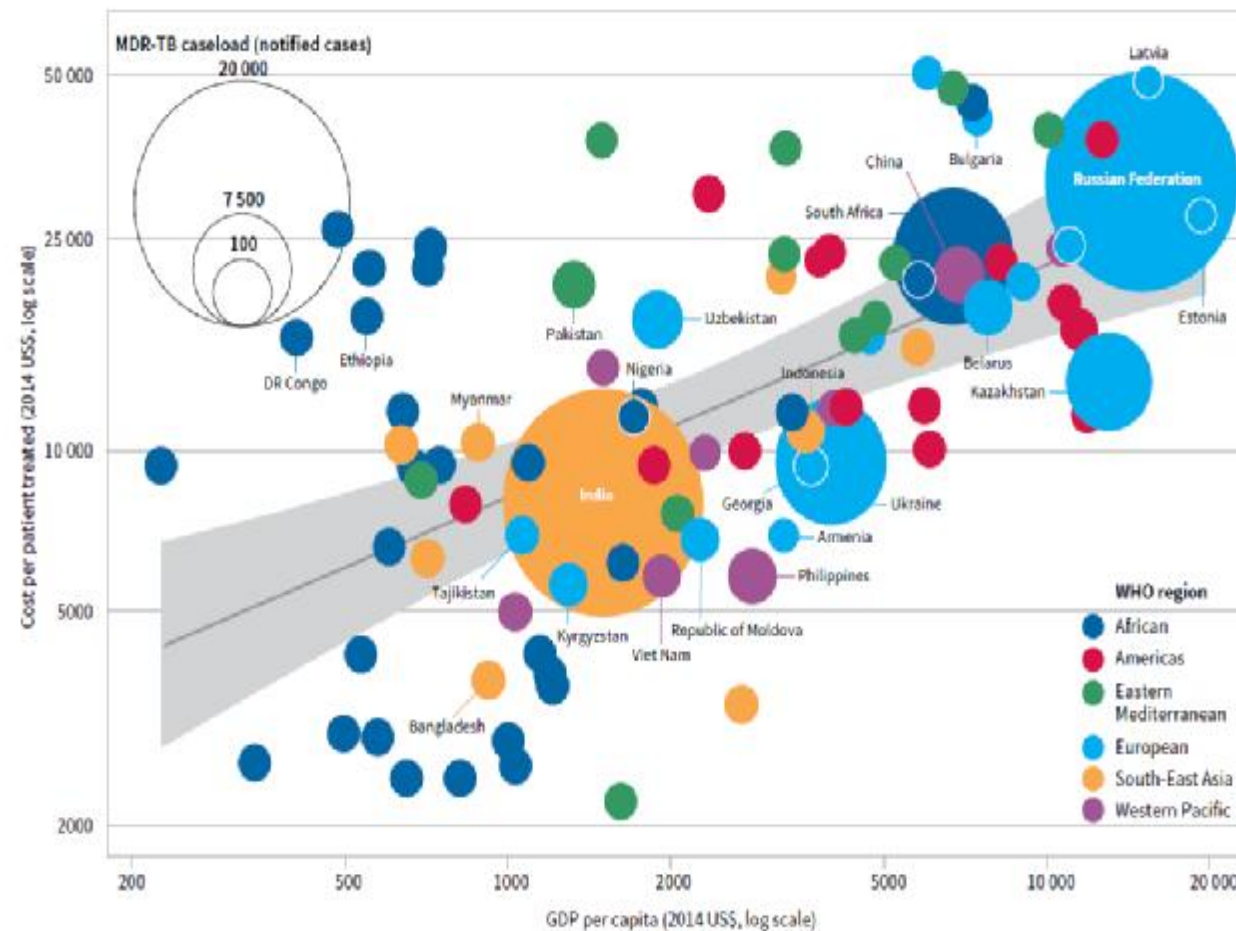
Анализ влияния на бюджет
эффективности лечения
36230 больных МЛУ ТБ (горизонт
моделирования 5 лет

- Стоимость курса химиотерапии
- Стандартный режим МЛУ ТБ – **688 410 руб.**
- Индивидуализированный режим МЛУ ТБ с линезолидом, моксифлоксацином – **1 477 462,2 руб.**
- Индивидуализированный режим МЛУ ТБ с линезолидом, левофлоксацином/моксифлоксацином, бедаквилином – **1 467 873 руб.**

	Эффективность лечения		
	50%	60%	65%
Коэффициент восполнения резервуара больных МЛУ ТБ	1	0,8	0,7
Затраты на лечение (млн. руб.)	176025,4	123483,8	103778,7
Потеря ВВП (млн. руб.)	430414,6	301634,5	251706,4
Затраты на инвалидность (млн. руб.)	2770,2	1935,4	1580,4
Экономия бюджета в сравнении с эффективностью 50% (млн. руб.)		182 156,4	252 144,6

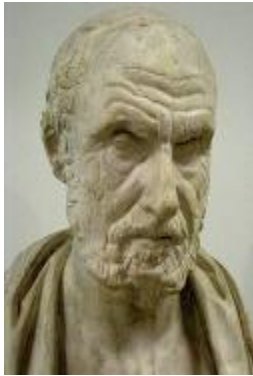


Estimated cost per patient treated for MDR-TB, 2013



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



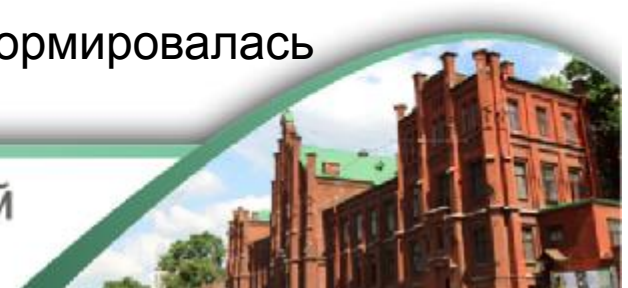


**"И успех, и неуспех в лечении болезни
нужно возлагать как на долю врача,
так и на долю пациента"**

Гиппократ

Неэффективность первого курса ХТ: причины и последствия

- ✓ Отсутствие приверженности у 41,3% больных.
 - ✓ Неадекватная комбинация препаратов резерва после получения данных о наличии МЛУ МБТ у 24,1% больных.
 - ✓ Неполноценный режим ХТ вследствие непереносимости АБП у 17,2% больных.
- Q** Амплификация устойчивости до МЛУ к первому году лечения больных *с чувствительной культурой* МБТ зарегистрирована у 25,8%, до ШЛУ у 18,9% пациентов.
- Q** К трем годам лечения у всех больных сформировалась ШЛУ МБТ.



Health system components contributing to successful treatment of MDR TB



Case studies in Austria, Bulgaria, Spain, and United Kingdom in 2013.

Key healthcare system factors:

- timely diagnosis;
- financial systems that ensure access to a full course of treatment and support for patients;
- patient-centred approaches with strong intersectoral collaboration that address patients' emotional and social needs;
- motivated and dedicated healthcare workers with sufficient mandate and means to support patients;
- cross-border management to secure continuum of care between countries.

ECDC Technical Report: Healthcare system factors influencing treatment results of patients with multidrug resistant tuberculosis

□ Для успешного излечения больных МЛУ ТБ необходимо:

- вовремя поставить диагноз
- Хорошее финансирование для того, чтобы были ПТП на весь курс
- пациент ориентированный подход с межсекторальным взаимодействием
- мотивированные медработники
- взаимодействие между странами.



Duration of M/XDR-TB therapy

2015

January	February	March	April	May	June	July	August	September	October	November	December
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30			

2016

January	February	March	April	May	June	July	August	September	October	November	December

2017

January	February	March	April	May	June	July	August	September	October	November	December

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Режим	Фазы	
	Интенсивной терапии	Продолжения терапии
I	2-3	4 <2> 5 <3> 12 <4> 6 <5>
II	3	6 9 <5>
III	2-3	4 <2> 5 <3> 9 <4> 6 <5>
IV	8	12-18
V	8	12-18

“Бангладешский режим”

Короткий, высокоэффективный и недорогостоящий стандартизованный курс лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза

Ахмад ван Дейн 1,2, Аунг Кин Джай Маунг 3, Абдул Хамид Салим 3, Панкай Кумар Дас 3, Микзир Ранджан Саркер 3, Пол Дару 3 и Ханс Л. Ридер 1,4

1 Союз по Борьбе с Туберкулезом и Заразными болезнями, Париж, Франция; 2 Институт Тropicальной Медицины, Медицинский факультет, Антверпен, Бельгия; 3 Фонд Дател-Бангладеш, Дакка, Бангладеш; 4 Институт Социальной и Профилактической Медицины, Университет Цюриха, Швейцария

- Наблюдательный когортный анализ
- Место проведения - Бангладеш
- Проект Фонда Damien
- 427 МЛУ-ТБ (вкл. 2 ШЛУ) участников
- 206 человек на режиме с Gfx

9+ месяцев
88% уровень успешности

Американский медицинский журнал по респираторным заболеваниям и интенсивной терапии

(Am J Resp Crit Care Med), вып. 182, стр. 694-692, 2010г.

Впервые опубликовано как ЦИО: 10.1164/rccm.201001-0077OC, 4 мая 2010г.

Адрес в интернете: www.atsjournals.org



- Стандартизованный режим лечения
- Интенсивная фаза:
 - 4-6 месяцев
 - Длительность основана на результатах мазка мокроты и посева
 - 7 препаратов: Z-E-H-Mfx-Km-Cfz-Pto
- Фаза продолжения:
 - 5 месяцев
 - 5 препаратов: Z-E-Mfx-Cfz-Pto



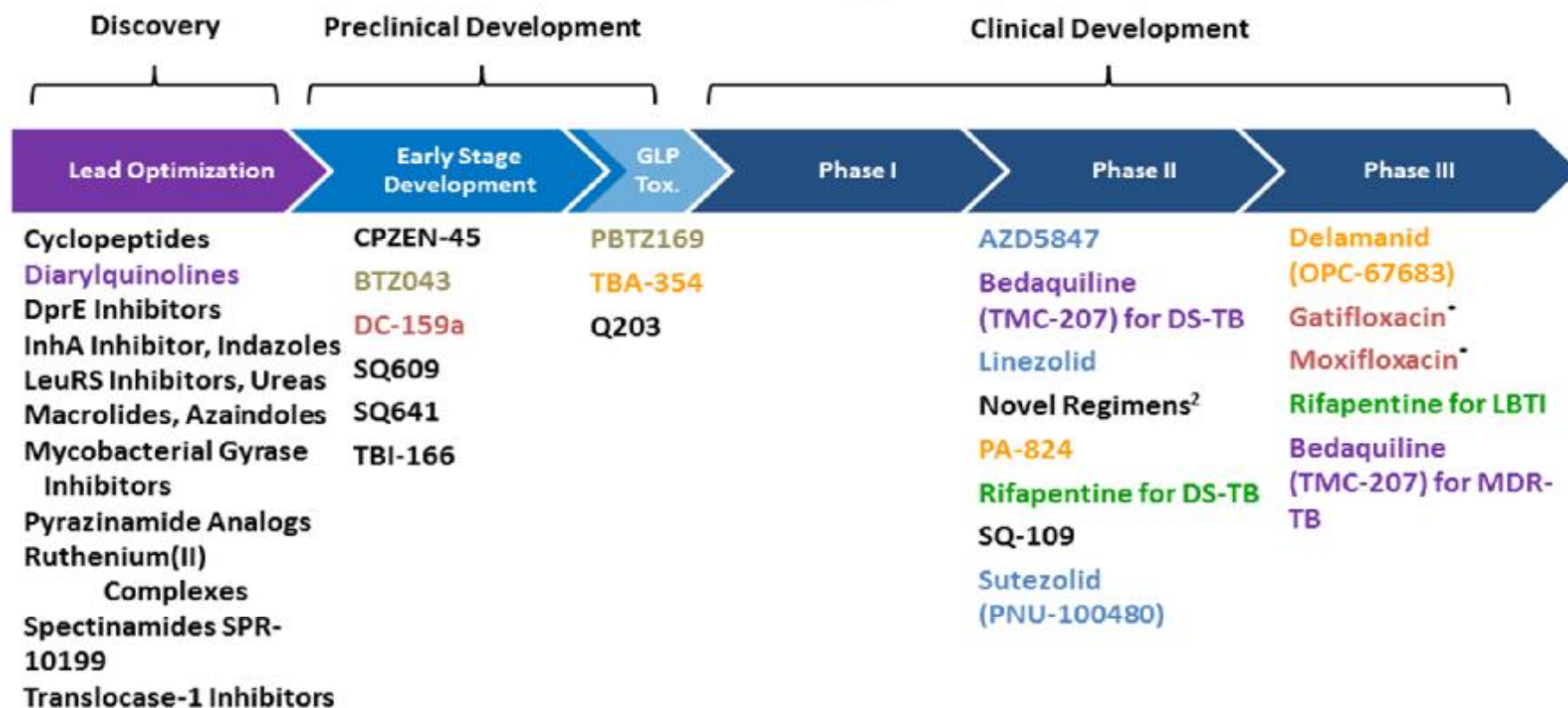
Испытания схем лечения МЛУ-ТБ: в процессе или запланированные

Trial Name (funding source)	Duration of Experimental regimen (months)	Comparator	Experimental Arm(s)	GOAL			
				Shorten	All-oral	Improve tolerability	Improve cure rates
C 213 /Phase 3 Delamanid (Otsuka)	24	WHO Std	DLM+OBT				X
NeXT (MRC-SA)	6-9	SA Std	BDQ+LZD+LFX+ETA/ INH _h +PZA	X	X		X
End-TB (UNITAID)	9	None	BDQ+LZD+MXF+PZA BDQ+CFZ+LZD+LFX+PZA BDQ+CFZ+LFX+PZA DLM+LZD+MXF+PZA DLM+CFZ+LZD+LFX+PZA DLM+CFZ+LFX+PZA	X	X	X	
TB-PRACTECAL (MSF)	6	WHO Std	BDQ+PRT+LZD+MXF BDQ+PRT+LZD+CFZ BDQ+PRT+LZD	X	X	X	
STREAM Stage 1 (USAID+)	9	WHO Std	CFZ+EMB+MXF+PZA+4(KM+INH _h +PTC)	X			
STREAM Stage 2 (USAID+)	6: 9:	WHO std / 9 mo. regimen	BDQ+LFX+CFZ+PZA+2(INH _h +KM) BDQ+CFZ+EMB+LFX+PZA+4(INH _h +PTC)	X	X		
NC-005* (GATB)	2 (followed by OBT)	None for MDR Arm	BDQ+PRT+MXF+PZA <i>Note: this is a phase 2 study</i>	X	X	X	
Nix-TB (GATB)	6-9	None	BDQ+PRT+LZD <i>Note: pre-XDR and XDR only</i>	X	X	X	
STAND* (GATB)	4-6 months	None for MDR ARM	PRT+MXF+PZA	X	X	X	
Novartis	24	WHO Std	CFZ+OBT				X

Источник: TREAT-TB/Resist-TB Organization



Global TB Drug Pipeline ¹



Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>

² Combination regimens: NC-001 -(J-M-Pa-Z), phase 2a, [NCT01215851](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01215851); NC-002-(M-Pa-Z), phase 2b, [NCT01498419](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01498419); NC-003-(C-J-Pa-Z), phase 2a, [NCT01691534](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01691534); PanACEA-MAMS-TB-01-(H-R-Z-E-Q-M), phase 2b, [NCT01785186](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01785186)

*Projects that have been completed



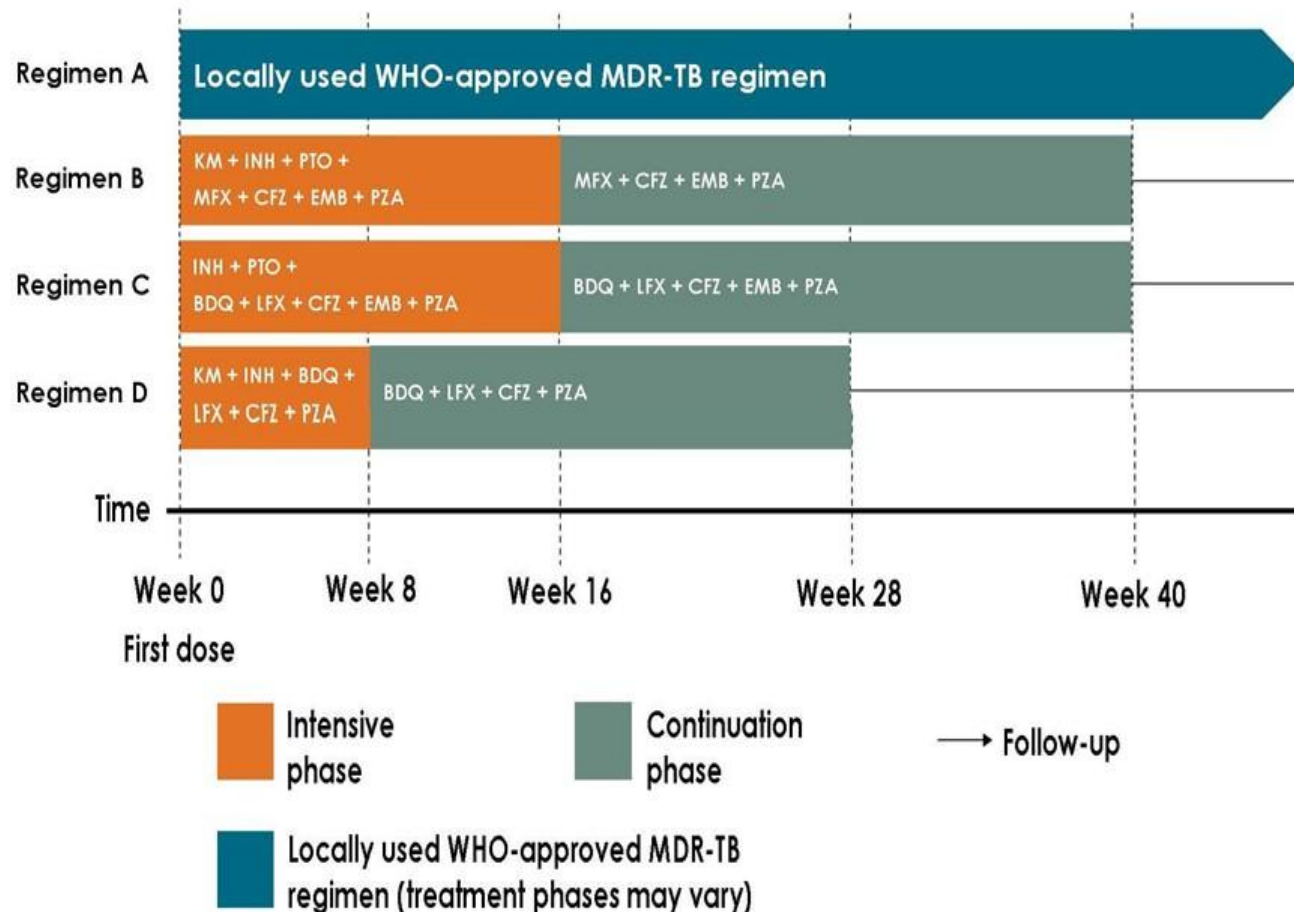
www.newtbdrugs.org

Updated: August 2014

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



STREAM Stage 2 Regimens



Составление схемы лечения МЛУ-ТБ

Руководящие указания ВОЗ 2011

Пиразинамид

+

Инъекционный препарат 2^{го} ряда

Канамицин, амикацин, капреомицин

+

Фторхинолон

Левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин

+

2 или более из группы: этионамид/протионамид;

циклосерин/теризидон; ПАСК

+/-

Препараты пятой группы, если нет возможности использовать
схему как минимум из 4-х эффективных препаратов второго ряда



Химиотерапия туберкулеза
основана на результатах
молекулярно-генетических
методов



1. На основании индивидуальных результатов ТЛЧ, полученных с использованием молекулярно-генетических методов

Чувствительность к HR - I режим

Резистентность к:

R/HR - IV режим (для МЛУ-ТБ)

R/HR Fq - V режим (для ШЛУ-ТБ)

2. На основании результатов ТЛЧ к препаратам 1-го и 2-го ряда с использованием жидких и плотных сред

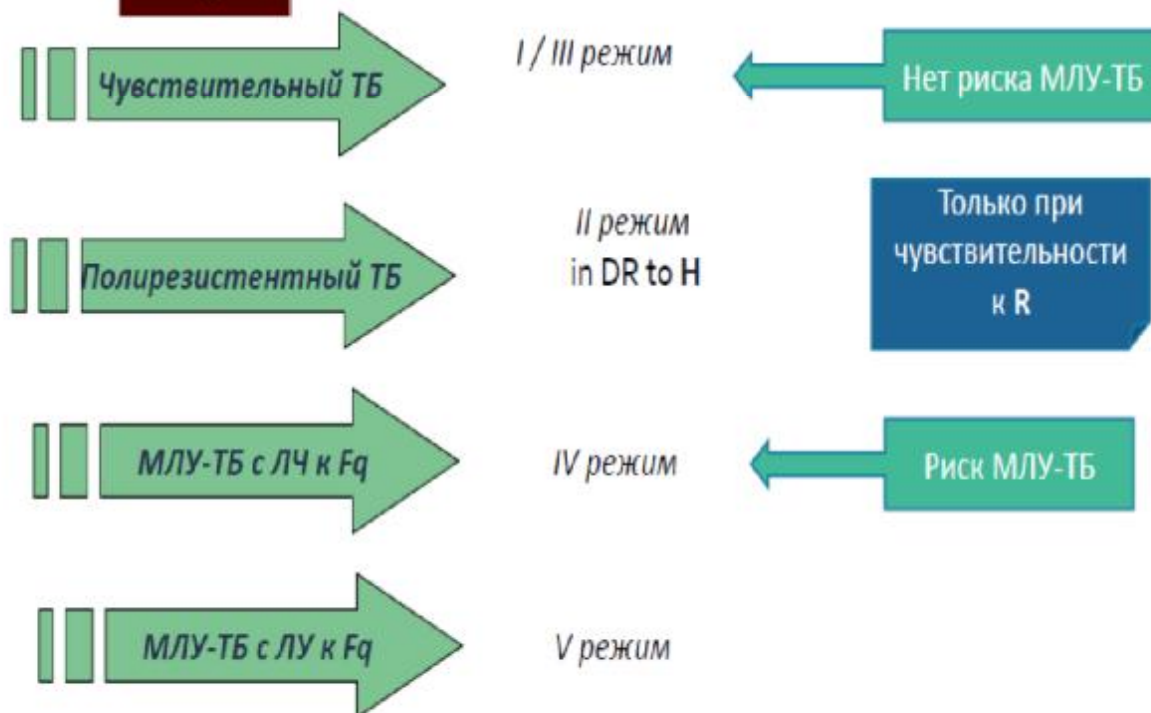
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России





Основа выбора режима –
результат ТЛЧ

Режимы химиотерапии



Режимы без результатов ТЛЧ должны быть
исключением, а не правилом



Новые противотуберкулезные препараты в Российской Федерации



Бедаквилин

- Зарегистрирован в 2013 году
- Бактерицидный препарат с принципиально новым механизмом действия
- Включен в перечень ЖНВЛП в 2014 году
- Рекомендован к включению в режимы химиотерапии с 2014 года
- Включен в режимы химиотерапии МЛУ/ШЛУ ТБ у человек



Теоуреидоиминометил-пиридиния перхлорат

- Зарегистрирован в 2012 году
- Бактериостатический препарат схожий по химической структуре с тиацетазоном
- Включен в перечень ЖНВЛП в 2014 году



Назначение режима химиотерапии с бедаквилином

В режим химиотерапии МЛУ-ТБ (IV) бедаквилин включают :

- ❖ Когда невозможно составить режим из 5 препаратов первого и второго ряда при условии чувствительности к 3 и более препаратам
- ❖ Как 6 препарат к основному IV режиму химиотерапии

В режим химиотерапии ШЛУ-ТБ (V) бедаквилин включают:

- ❖ Если есть чувствительность к 3 и более препаратам назначаемой комбинации.
- ❖ Бедаквилин не должен использоваться с моксифлоксацином; больному назначается левофлоксацин в дозе 1,0.
- ❖ При любых других условиях назначение бедаквилина не допускается.
- ❖ Запрещается добавлять бедаквилин к неэффективному режиму химиотерапии.

По решению врачебной комиссии Центра при согласовании с Главным фтизиатром РФ может быть назначен второй курс бедаквилина

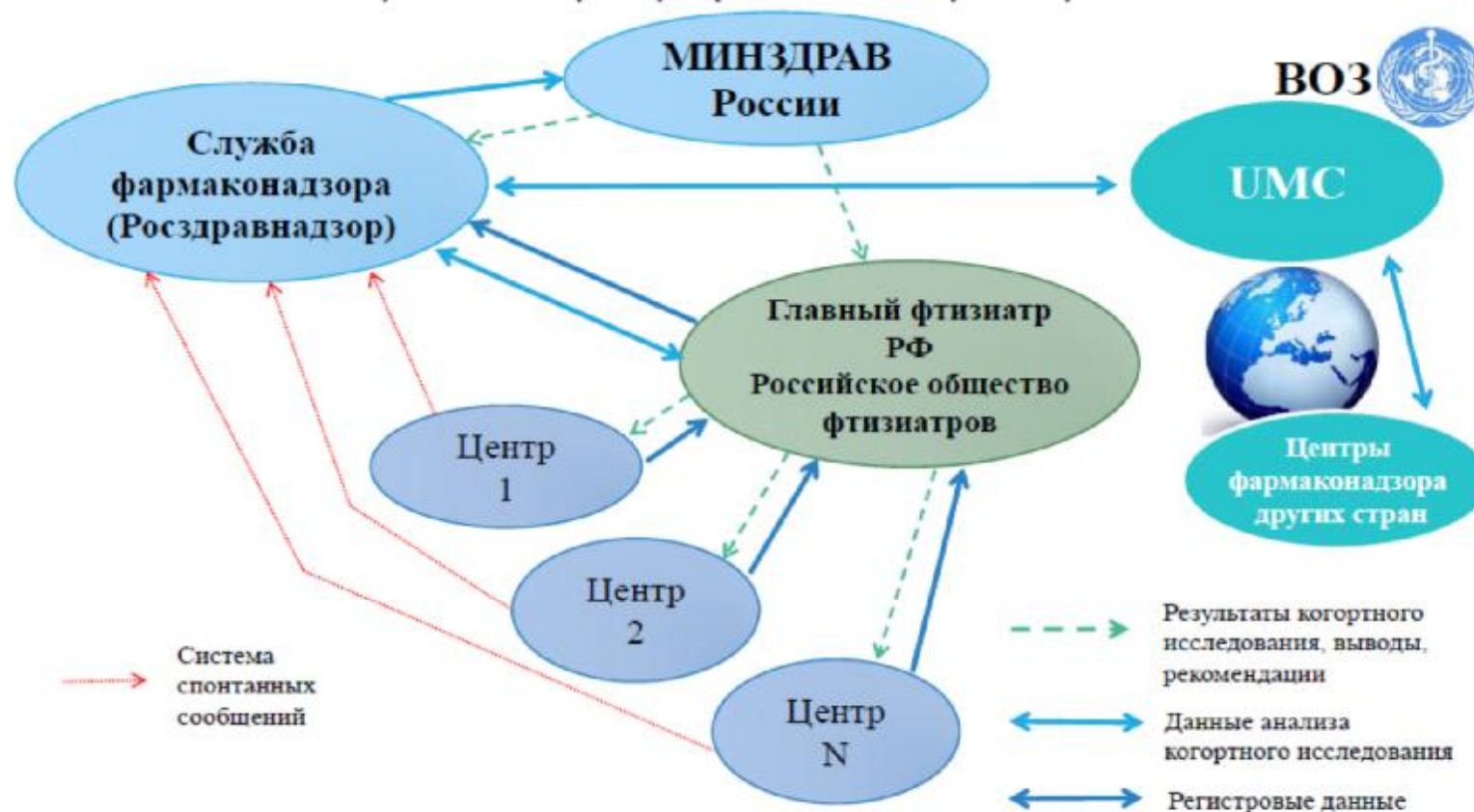


Индикаторы и показатели эффективности организации противотуберкулезных мероприятий (эффективность лечения и снижению резервуара инфекции)

- абсолютное количество больных МЛУ ТБ –
снижение на 20%;
- доля впервые выявленных больных
туберкулезом с бактериовыделением
микроскопией и/или посевом, эффективно
закончивших курс химиотерапии – 75%;
- доля больных МЛУ ТБ, эффективно
закончивших курс химиотерапии – 60%



Система фармаконадзора новых противотуберкулезных препаратов



ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России



Контроль назначения новых препаратов

Назначение новых препаратов контролируется специалистами НИИ туберкулеза и головными противотуберкулезными учреждениями субъекта

ТЛЧ к H, R, Km/Am, Cm и Ofx
обязателен

Менее чем 5% отрывов среди
первые выявленных

Подтвержденное качество
лабораторных исследований

Обучение диагностике и лечению в
соответствии с новыми
клиническими рекомендациями

Регистр пациентов, получающих бедаквилин и
тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

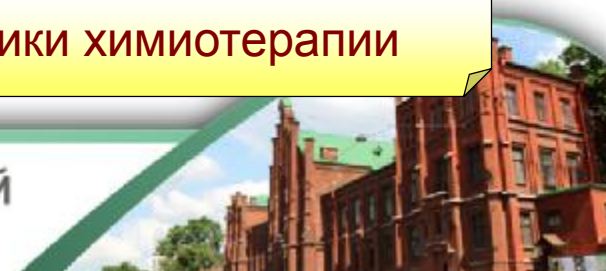


Этиологическое подтверждение диагноза при исследовании мокроты и операционного/биопсийного материала, %

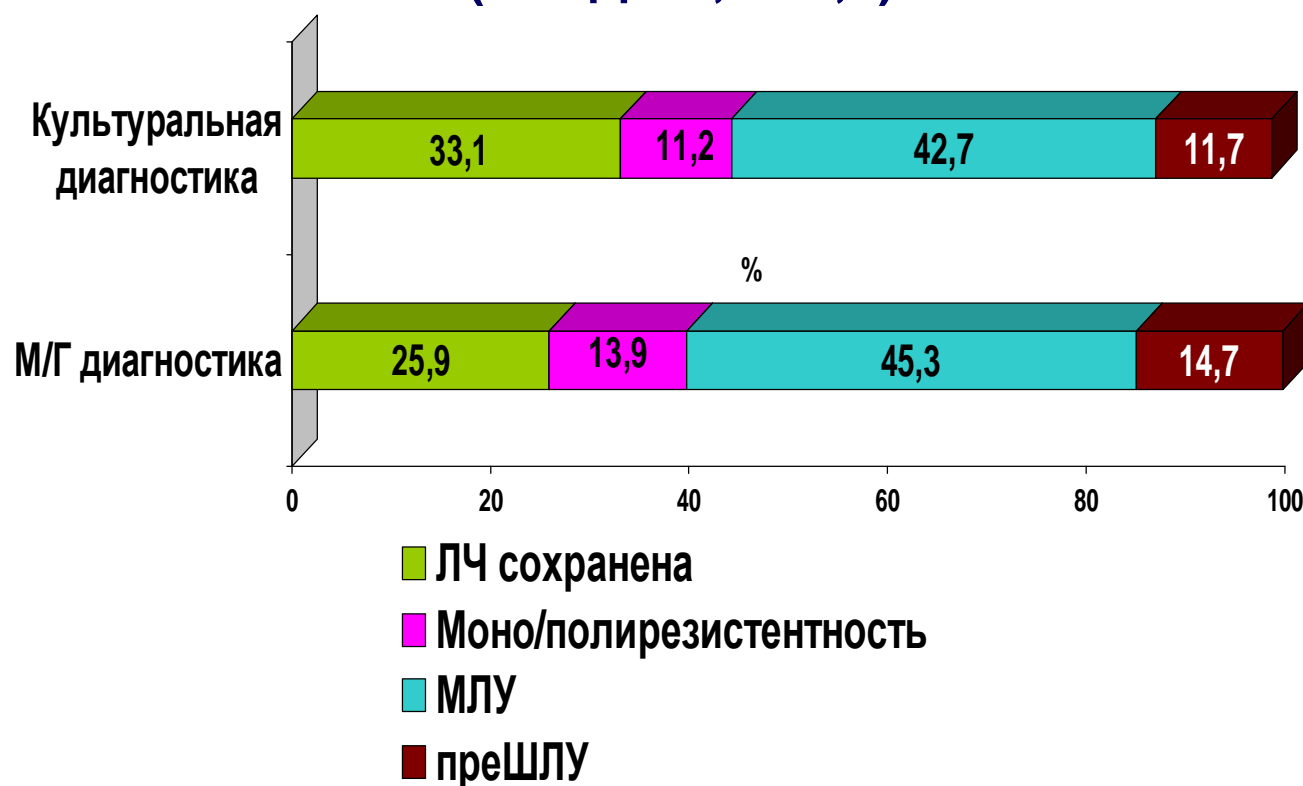


Бобровская К.В., 2013

ВВ! Молекулярно-генетическое исследование резецированного легкого является безальтернативным объективным быстрым методом оценки МЛУ МБТ и объективного выбора дальнейшей тактики химиотерапии



**Структура ЛУ МБТ, выделенных из резецированного
легкого больных ТБ с *НЕИЗВЕСТНОЙ* лекарственной
устойчивостью N=141, длительность химиотерапии 11,9 месяцев
(95%ДИ 9,7-13,8)**

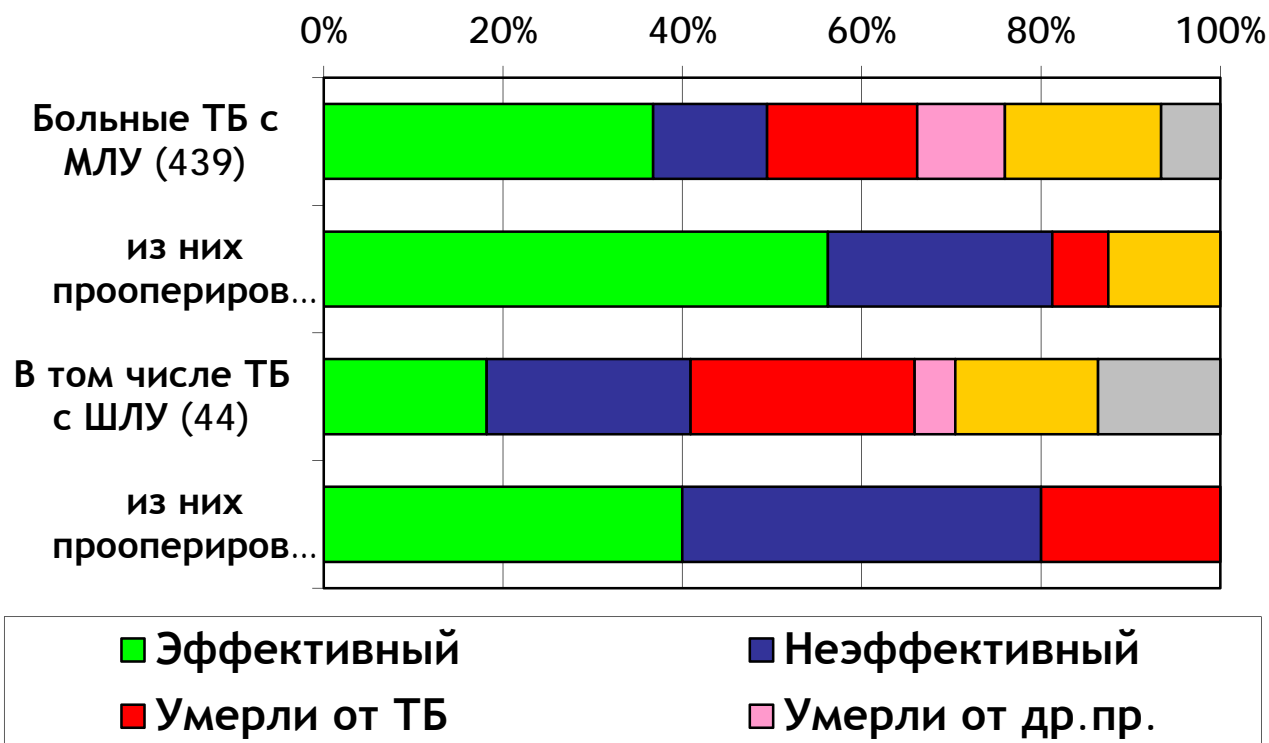


NB! Частота мутаций, определяющих МЛУ МБТ, существенно нарастает у больных с длительностью ХТ более 9 месяцев.



Исходы курсов ХТ у больных ТБ с МЛУ/ШЛУ, когорта 2011 г. (4 терр. СЗФО)

из числа закончивших курс ХТ



В России паллиативная медицинская помощь при туберкулезе оказывается пациентам :

- 1. с МЛУ/ШЛУ ТБ после двукратной неудачи полноценных контролируемых курсов химиотерапии,**
- 2. с МЛУ/ШЛУ ТБ после двукратного прерывания лечения при сохранении бактериовыделения, определяемого методом посева или двукратной микроскопией мокроты,**
3. с диагнозом «фиброзно-кавернозный туберкулез легких», «цирротический туберкулез легких» независимо от лекарственной чувствительности МБТ при отсутствии эффективности терапевтического лечения и невозможности выполнить хирургическое вмешательство:
 - по тяжести состояния основного заболевания, в том числе осложнений туберкулеза (сердечно-сосудистая недостаточность, амилоидоз внутренних органов).
 - при наличии тяжелых сопутствующих поражений.

У больных с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции, дополнительно к выше указанным случаям, паллиативная медицинская помощь оказывается при генерализованном туберкулезе и отказе от ВААРТ

Кроме того, пациентам с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции вопрос об оказании паллиативной помощи по туберкулезу должен рассматриваться:

- в случае решения комиссии Центров СПИД перевести его на паллиативную помощь по ВИЧ-инфекции,
- в случае одновременного перевода пациента на паллиативную помощь как ЦВК противотуберкулезного учреждения, так и Центром СПИД

Для пациентов, которых возможно излечить с использованием хирургической операции, решение о переводе на паллиативную медицинскую помощь принимается после письменного отказа пациента от хирургического вмешательства.



The background of the slide features a large, semi-transparent image of St. Isaac's Cathedral in Saint-Petersburg, Russia. The cathedral's prominent golden dome and classical architectural details are visible on the left side of the frame. The rest of the background is a solid, light orange color.

Благодарю за внимание!

ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

