

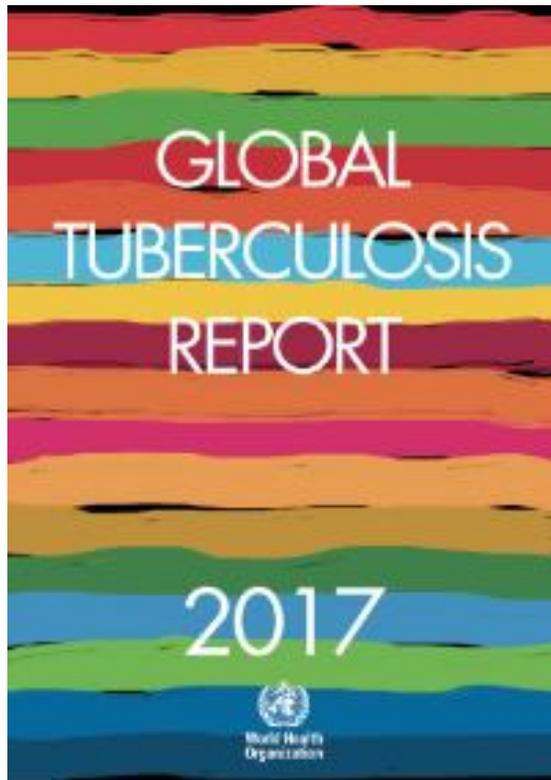


ЭЛИМИНАЦИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА В РОССИИ: ПРОБЛЕМЫ И ДОСТИЖЕНИЯ

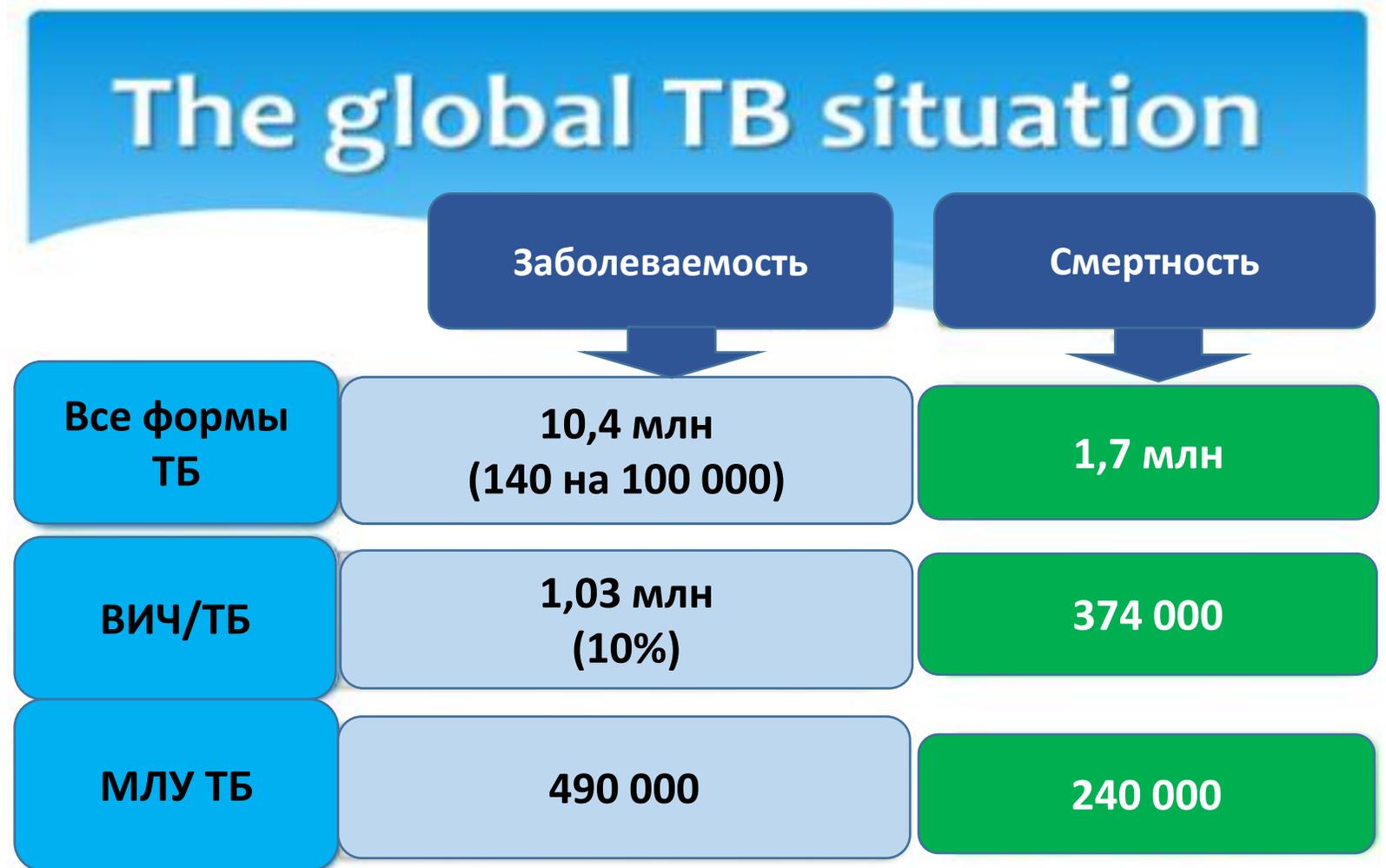
**Директор ФГБНУ «ЦНИИТ» профессор А.Э.Эргешов,
профессор О.В. Демихова**

Алматы, 26-27 апреля, 2018г.

Ситуация по туберкулезу в мире (2016 г.)

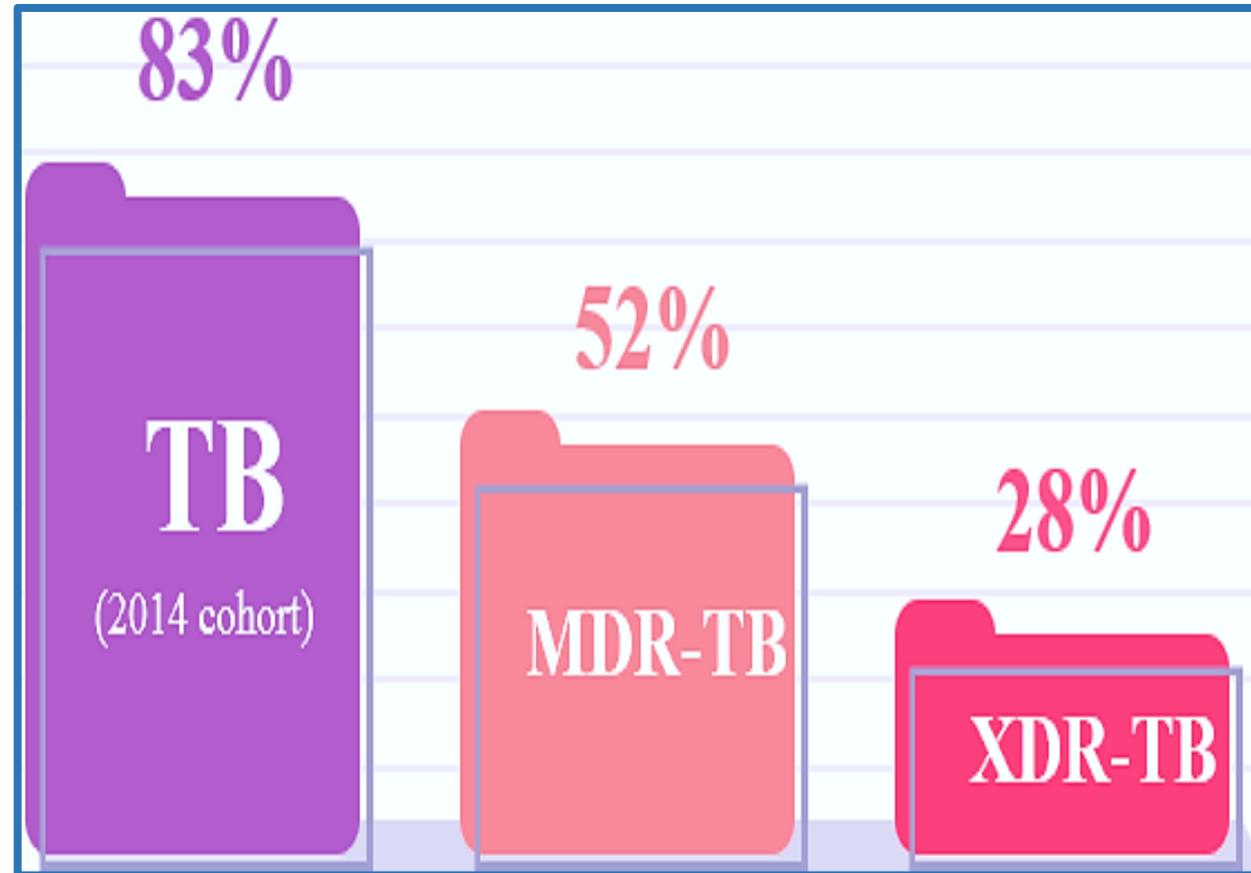


Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2017

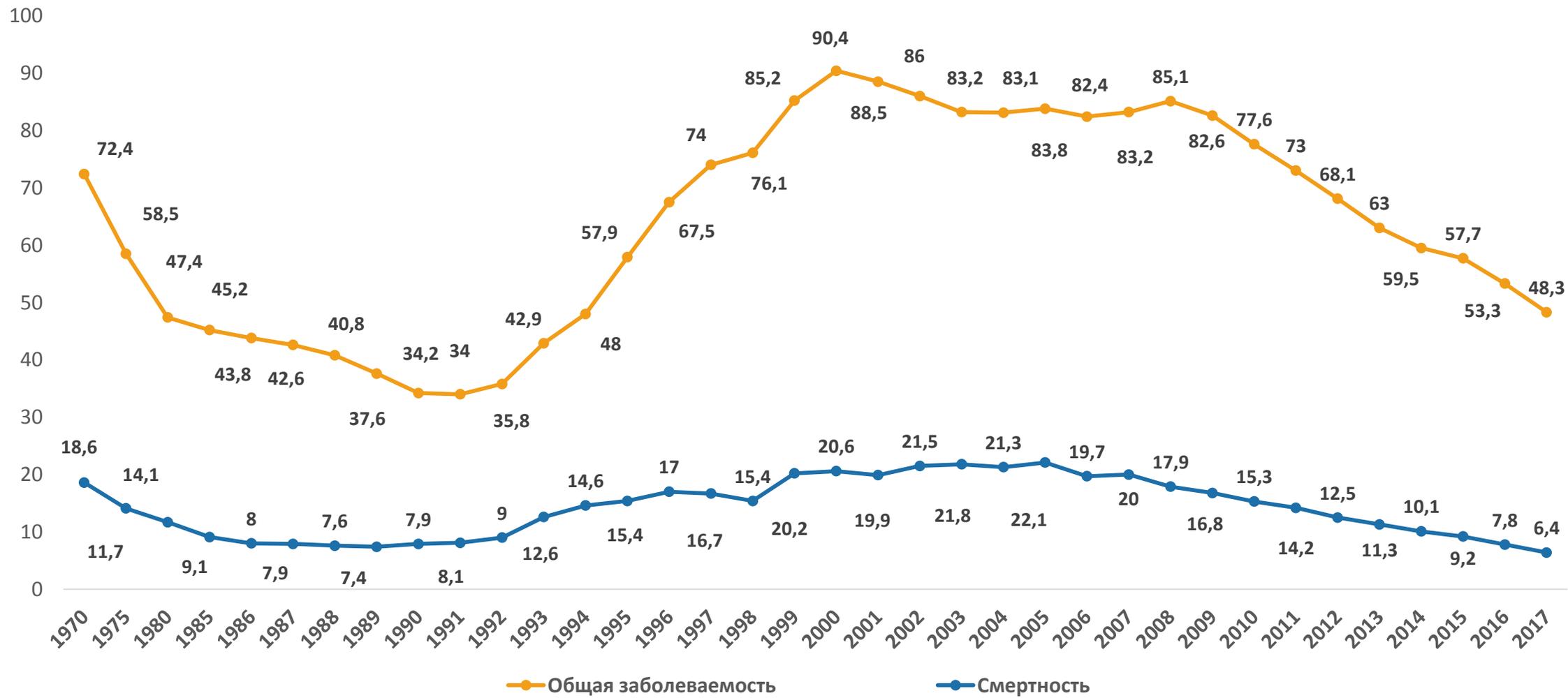


Эффективность лечения больных ЛЧ/МЛУ/ШЛУ туберкулезом в мире, 2016 г.

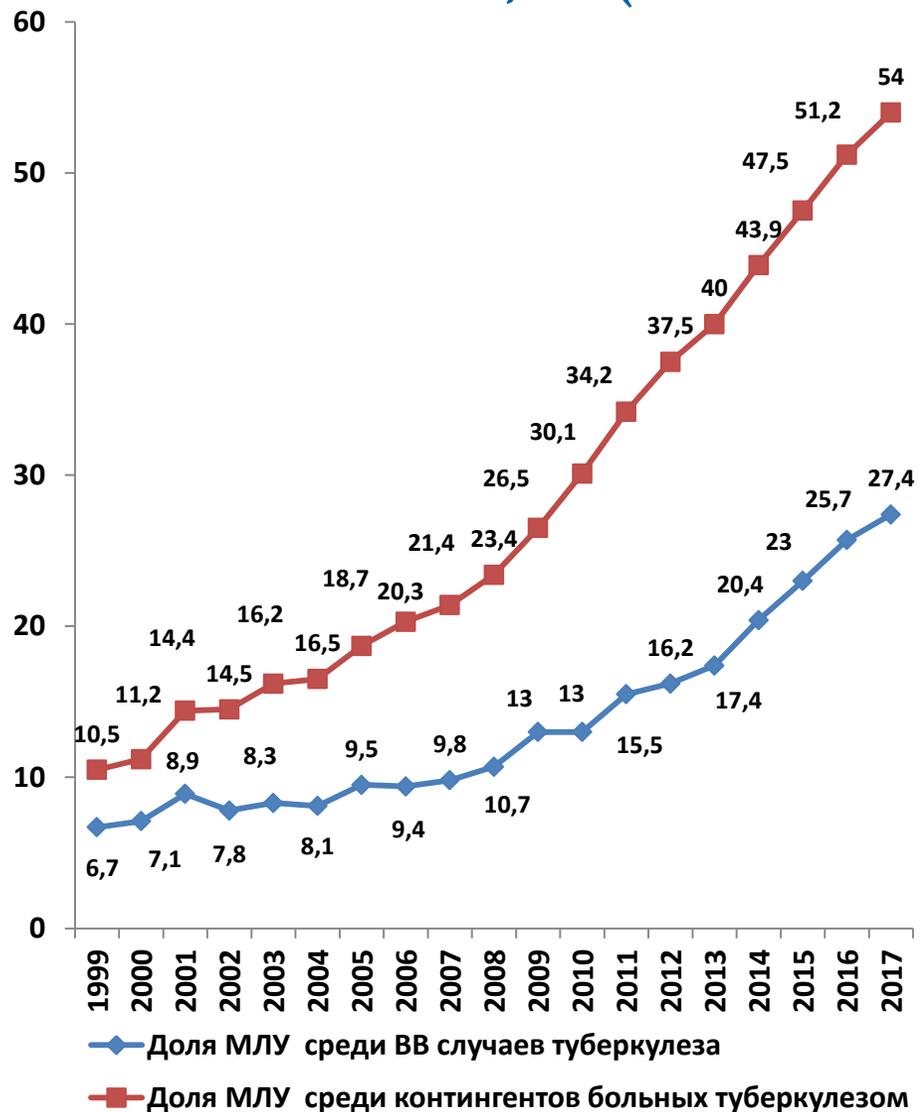
Зарегистрированных в мире в 2014 г.



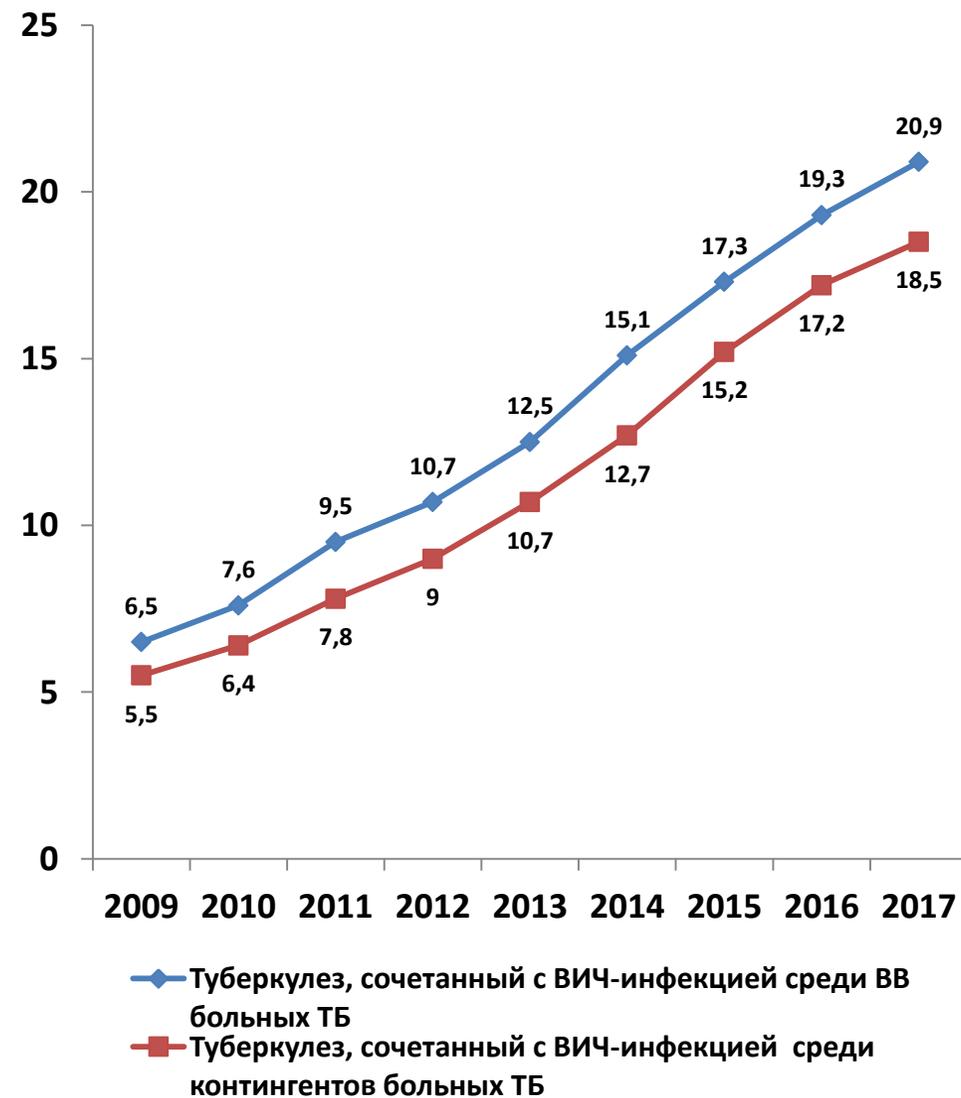
Заболеваемость и смертность от туберкулеза в России, 1970 – 2017 гг. (на 100 000 населения)



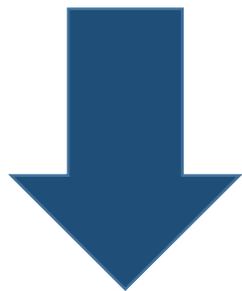
Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ ТБ) в России в 1999-2017 гг., % (ФСН № 33)



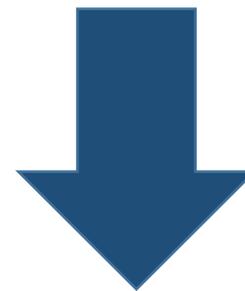
Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, 2009-2017 гг., % (ФСН № 33)



Основные проблемы эффективной борьбы с туберкулезом в России и в мире



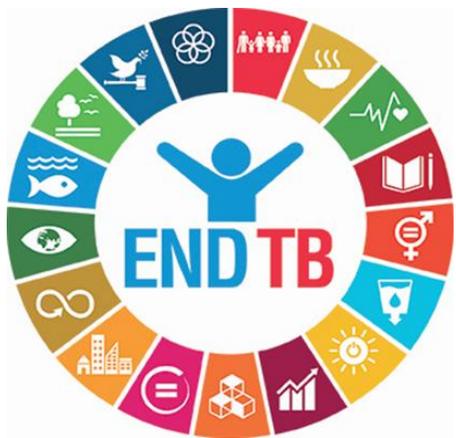
ТБ/ВИЧ



МЛУ/ШЛУ ТБ

Глобальная стратегия ВОЗ «Ликвидировать туберкулез»: профилактика, лечение и контроль за туберкулезом после 2015 г.

	МИР БЕЗ ТУБЕРКУЛЕЗА			
	БЕЗ СМЕРТЕЙ, ЗАБОЛЕВАНИЙ И СТРАДАНИЙ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА			
ЦЕЛЬ	ЛИКВИДИРОВАТЬ ГЛОБАЛЬНУЮ ЭПИДЕМИЮ ТУБЕРКУЛЕЗА			
ПОКАЗАТЕЛИ	ОСНОВНЫЕ ВЕХИ		ЦЕЛЕВЫЕ ОРИЕНТИРЫ	
	2020	2025	ЦУР 2030	ЛИКВИДАЦИЯ ТБ 2035
СНИЖЕНИЕ ЧИСЛА СЛУЧАЕВ СМЕРТЕЙ ПО СРАВНЕНИЮ С 2015 (%)	35%	75%	90%	95%
СНИЖЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ПО СРАВНЕНИЮ С 2015 (%)	20% (<85/100 000)	КОНЦЕПЦИЯ	90% (<20/100 000)	95% (<10/100 000)
СЕМЬИ, ПОСТРАДАВШИЕ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА И ПОНЕСШИЕ В СВЯЗИ С ЭТИМ КАТОСТРОФИЧЕСКИЕ ФИНАНСОВЫЕ ИЗДЕРЖКИ	0	0	0	0



Ключевые стратегические направления и первоочередные мероприятия

1. Новые диагностические алгоритмы, биологическая безопасность и техническое обслуживание
2. Развитие кадрового потенциала / обучающие мероприятия
3. Быстрое внедрение новых лекарственных средств
4. Расширение подхода, ориентированного на потребности человека
5. Укороченные и более эффективные режимы лечения
6. Научные разработки новых инструментов
7. Межсекторальный подход к решению проблемы неравенств при получении доступа к медицинской помощи

ВОЗ, «Московская декларация» 18.11.2017 г.

Основные научные направления ФГБНУ «ЦНИИТ»

- Изучение биологических свойств МБТ и нетуберкулезных микобактерий , молекулярно-генетических механизмов изменчивости и резистентности МБТ
- Разработка быстрых методов диагностики туберкулеза и туберкулезной инфекции, создание и испытание биологических наночипов. Использование молекулярно-генетических и других новейших технологий
- Иммунология, иммуногенетика, иммунодиагностика туберкулеза и гранулематозных болезней легких. Разработка и испытание новых вакцин, способов клеточной терапии туберкулёза
- Исследование структурных и метаболических аспектов патогенеза туберкулеза и других гранулематозных заболеваний легких. Механизмы действия противотуберкулезных препаратов и патогенетических средств, разработанных в т.ч. и на основе нанотехнологий для взрослых и детей
- Разработка и испытание новых поколений химиопрепаратов, в т.ч. созданных на основе нанотехнологий, новых лекарственных форм для детей, патогенетических средств и методов
- Дифференциальная диагностика туберкулеза и заболеваний легких другой этиологии
Совершенствование методики лечения больных туберкулезом взрослых и детей; разработка новых хирургических и эндоскопических вмешательств при тяжелых формах туберкулеза

Вклад ЦНИИТ в создание технологий ускоренной диагностики МЛУ/ШЛУ туберкулеза



Автоматизация ПЦР-диагностики

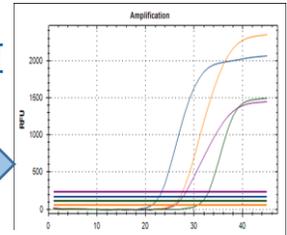
Внедрение в работу отдела микробиологии платформы Freedom EVO 150 (Tecan, Швейцария) позволило повысить чувствительность молекулярно-генетических тестов, снизить трудозатраты и вероятность контаминации при выделении ДНК и увеличить поток проводимых анализов



Разработки ЦНИИТ в исследовании нетуберкулезных микобактерий

Быстрая дифференциация
МБТК и НТМБ

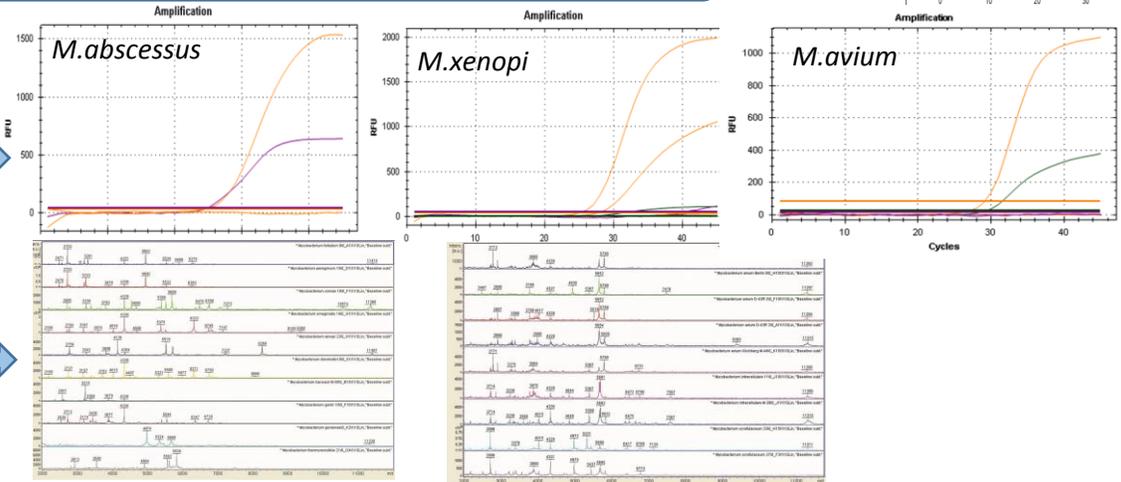
Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени.
В течение 3 часов (включая выделение ДНК) позволяет выявлять ДНК МБТК и НТМБ)



Видовая дифференциация
НТМБ

Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени в формате одного ПЦР-стрипа позволяет в течение 1,5 часов идентифицировать 16 видов НТМБ

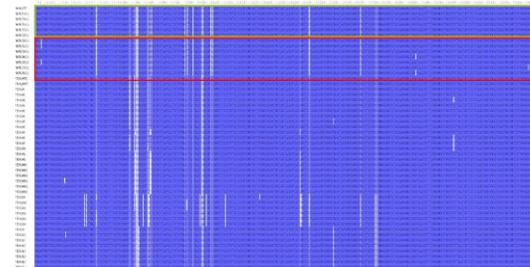
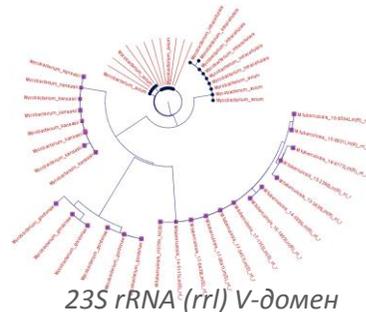
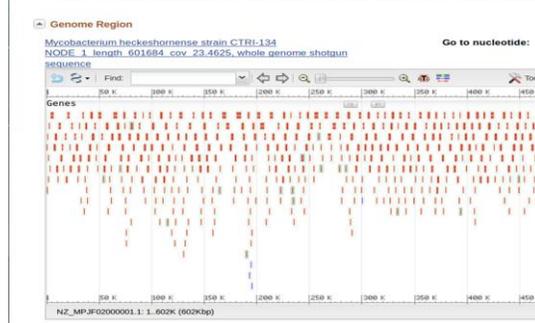
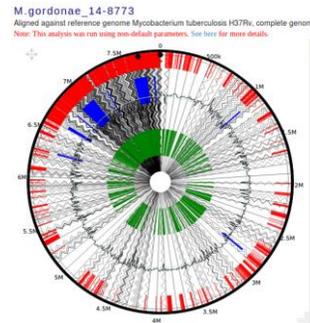
Протеомный анализ НТМБ методом масс-спектрометрии



Изучение генома НТМБ

Полногеномное секвенирование

Поиск мишеней, ассоциированных с ЛУ НТМБ к антибактериальным препаратам

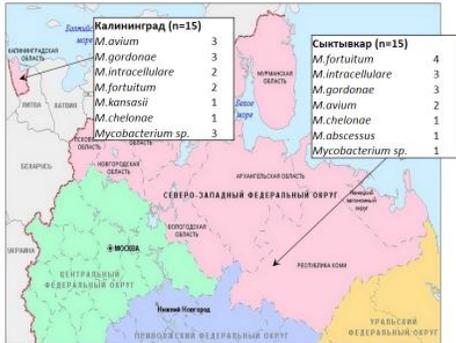


Молекулярно-эпидемиологические исследования распространённости нетуберкулезных микобактерий

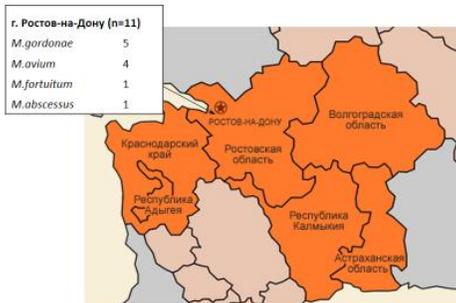
Центральный федеральный округ



Северо-Западный Федеральный округ



Южный федеральный округ

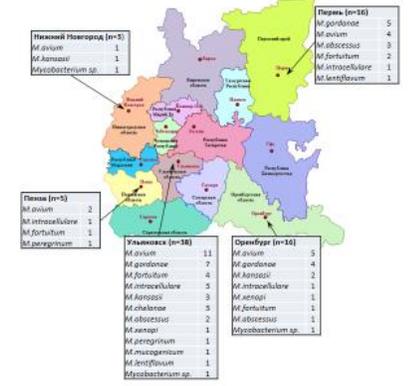


Сыктывкар
- высокая частота встречаемости *M. fortuitum*

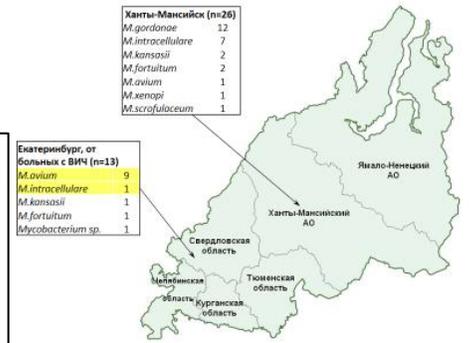
Процентное распределение видов НТМ в ЦФО, ПФО и Калининграде сходно с Европейским:
 - МАС 33-39%
 - *M. gordonae* - 10-20%
 - *M. fortuitum* - 5-13%

Ханты-Мансийск
 - преобладающий вид *M. gordonae* (12/26)
 - среди МАС *M. intracellulare* встречаются чаще, чем *M. avium* (7/26 и 1/26)

Приволжский федеральный округ



Уральский федеральный округ

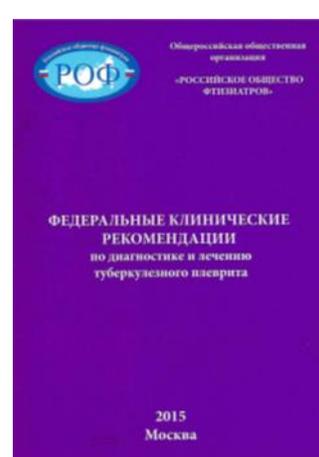
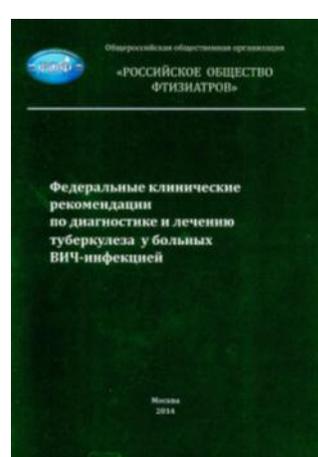
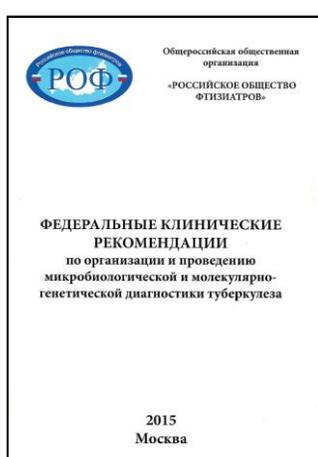
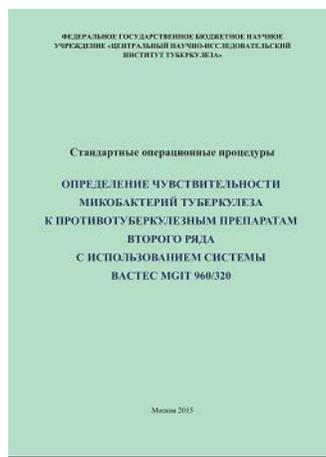
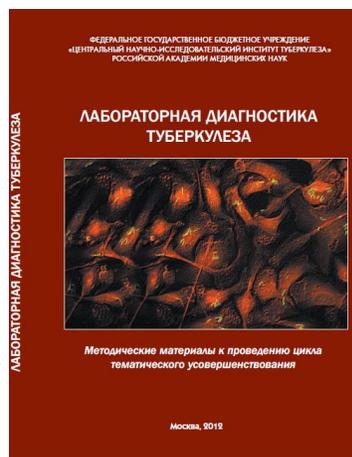
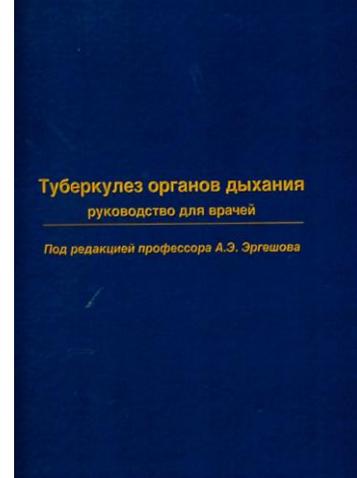




- С 2015 года отдел микробиологии признан Центром передового опыта в сети референс-лабораторий ВОЗ по лабораторной диагностике туберкулеза
- ФГБНУ «ЦНИИТ» Приказом Росздравнадзора от 12.11.2015 № 8462 включен в Перечень медицинских организаций, проводящих клинические испытания медицинских изделий

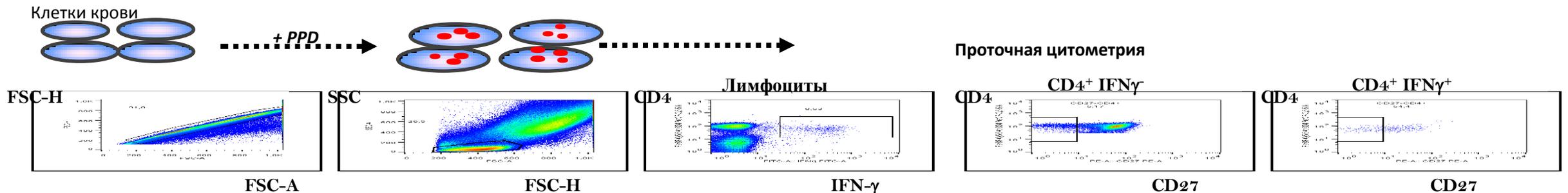


- Мониторинг лекарственной устойчивости микобактерий в территориях
- Контроль качества микробиологических исследований в территориях
- Распространение новейших технологий лабораторной диагностики и обучение врачей-бактериологов
- Создание методических рекомендаций и руководств
- Валидация нового диагностического оборудования
- Валидация создаваемых тест-систем для диагностики и определения ЛУ МБТ и НТМБ
- Тестирование новых соединений на противотуберкулезную активность в системах *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*



Разработка иммунологических методов оценки активности туберкулезной инфекции

- Кожный туберкулиновый тест «Аллерген туберкулёзный рекомбинантный ДИАСКИНТЕСТ» (коллектив авторов удостоен Государственной премии в области науки и техники (2011г.)
- Определение антигенов микобактерий в биологических жидкостях – ИФА, иммунохроматографический метод, разрабатывается совместно с институтом биохимии РАН им. Баха
- Способ оценки активности ТБ инфекции, основанный на идентификации *Mtb*-реактивных лимфоцитов CD4⁺CD27⁻ (способ «*Mtb*-CD27»).
- В настоящее время проводится разработка теста на туберкулезную инфекцию, основанного на оценке экспрессии маркера CD27.

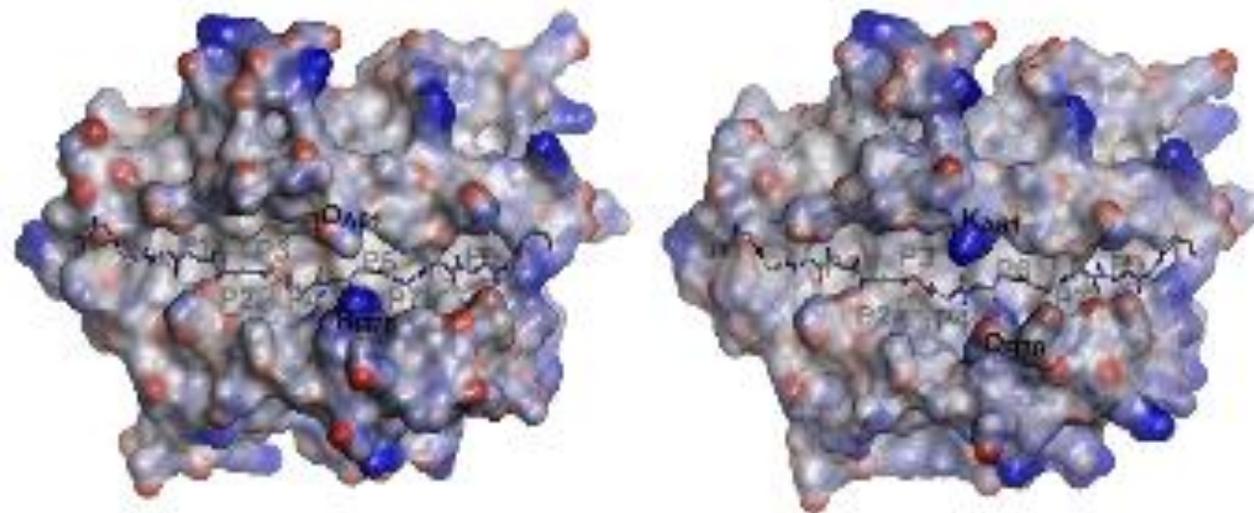


Впервые в мире в ЦНИИТ в 2015 г. было показано, что аллели гена $H2-A\beta 1j_z$

детерминируют уровень восприимчивости к туберкулезу. Это свидетельствует о ведущей роли генома макроорганизма в регуляции течения туберкулезной инфекции (в эксперименте)



Родительские линии C57BL/6 (слева) и I/St (справа) различаются по чувствительности к туберкулезной инфекции



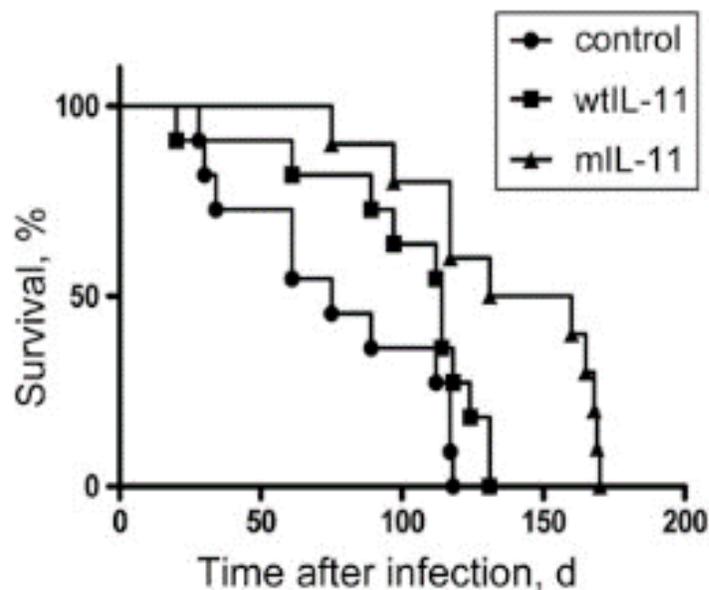
Трехмерные модели молекул H2-A резистентной C57BL/6 (слева) и чувствительной I/St (справа)

Опубликовано: Logunova N. *al.* PLoS Genetics, 2015

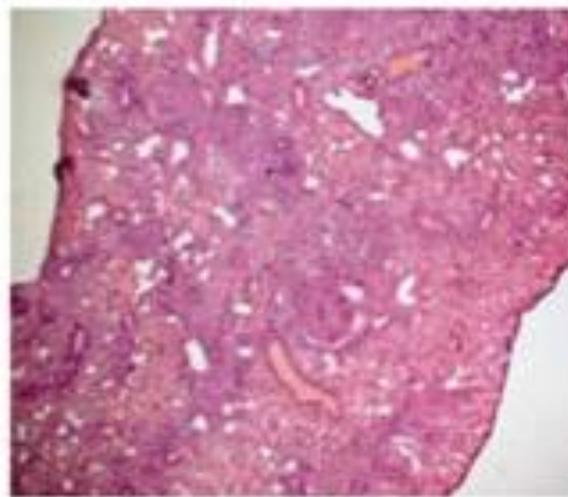
Терапевтическое действие рекомбинантной мутантной формы IL-11 на экспериментальной модели

Впервые в мире в ЦНИИТ установлено, что IL-11 усиливает воспаление при туберкулезной инфекции.

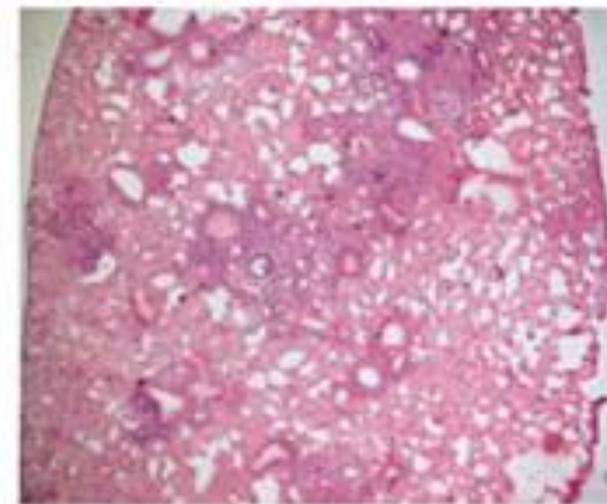
Получен молекулярно-генетический препарат на основе мутантной формы IL-11 (полный антагонист нативной формы IL-11), являющийся прототипом нового средства регуляции воспаления при туберкулезе.



контроль

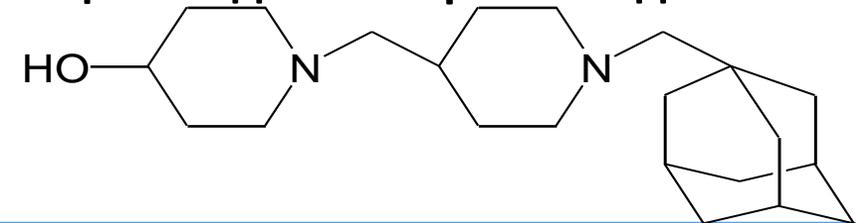


мутантная форма IL-11



ЦНИИТ активно сотрудничает с коллективами, разрабатывающими новые противотуберкулезные соединения и проводит доклинические и клинические испытания

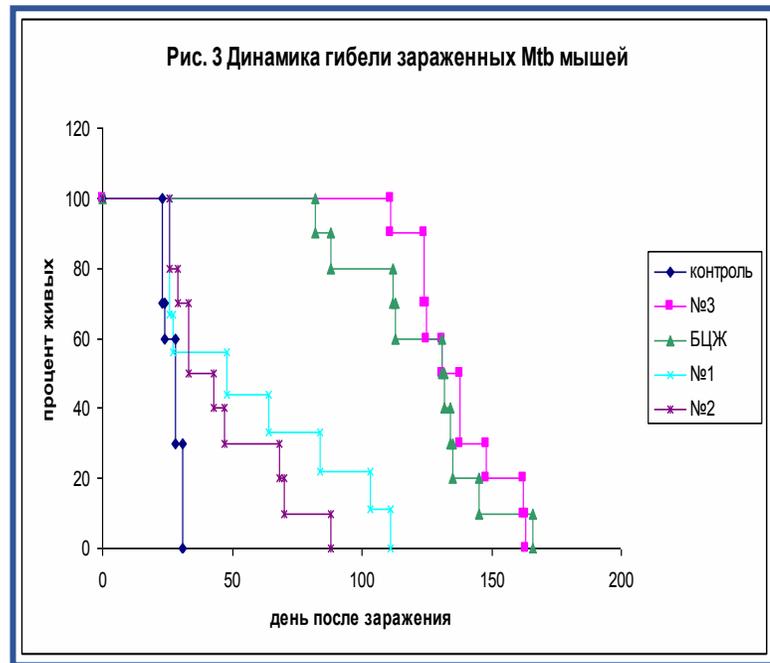
- Институт элементоорганических соединений РАН – **производные индола**, синтезировано более 300 соединений, 5 триазениндолов показали высокую активность *in vitro* против *M. Avium* и *Mtb* (включая штамм, резистентный к изониазиду) и высокий индекс селективности – основание для тестов *in vivo*
- Институт биохимии им. Баха РАН (Вадим Макаров – проведены успешные испытания *in vitro* и *in vivo*) - **thienopyrimidins**
- Институт биоорганической химии Белорусской АН - **ингибиторы цитохрома P450** микобактерий, работа на ранних этапах
- Холдинг “Агрохим Щелково” – **соединения с динитроараматической группировкой**, работа на ранних этапах
- Sequella, Inc. (США) - **соединение SQ609** – соединение в значительной степени разработано, в т.ч. с участием сотрудника ЦНИИТ Б. Никоненко в США, передано в ЦНИИТ для завершения доклинических испытаний



Разработка и обоснование механизмов действия и способов применения новой российской противотуберкулезной вакцины

В ЦНИИТ совместно с Санкт-Петербургским Институтом экспериментальной медицины проводится разработка и тестирование оригинальной Российской противотуберкулезной вакцины на основе химерных белков Ag85, TB10 и FliC.

В настоящее время получены обнадеживающие результаты, исследования продолжаются.



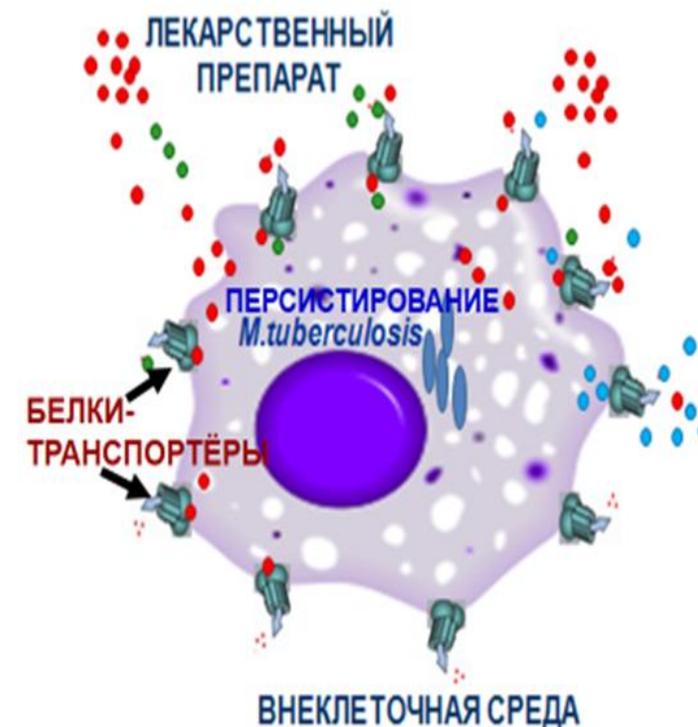
Новый подход к решению проблемы лекарственной устойчивости

Сформирована концепция развития лекарственной устойчивости к противотуберкулёзным препаратам на уровне соматических клеток макроорганизма.

Разработка концепции начата по инициативе и при участии В.В. Ерохина

Концепция основана на механизмах активности универсальных белков-транспортёров, ограничивающих проникновение и накопление лекарственных препаратов в клетках лёгочной ткани

Разработаны методические подходы для изучения устойчивости соматических клеток в эксперименте и клинике.

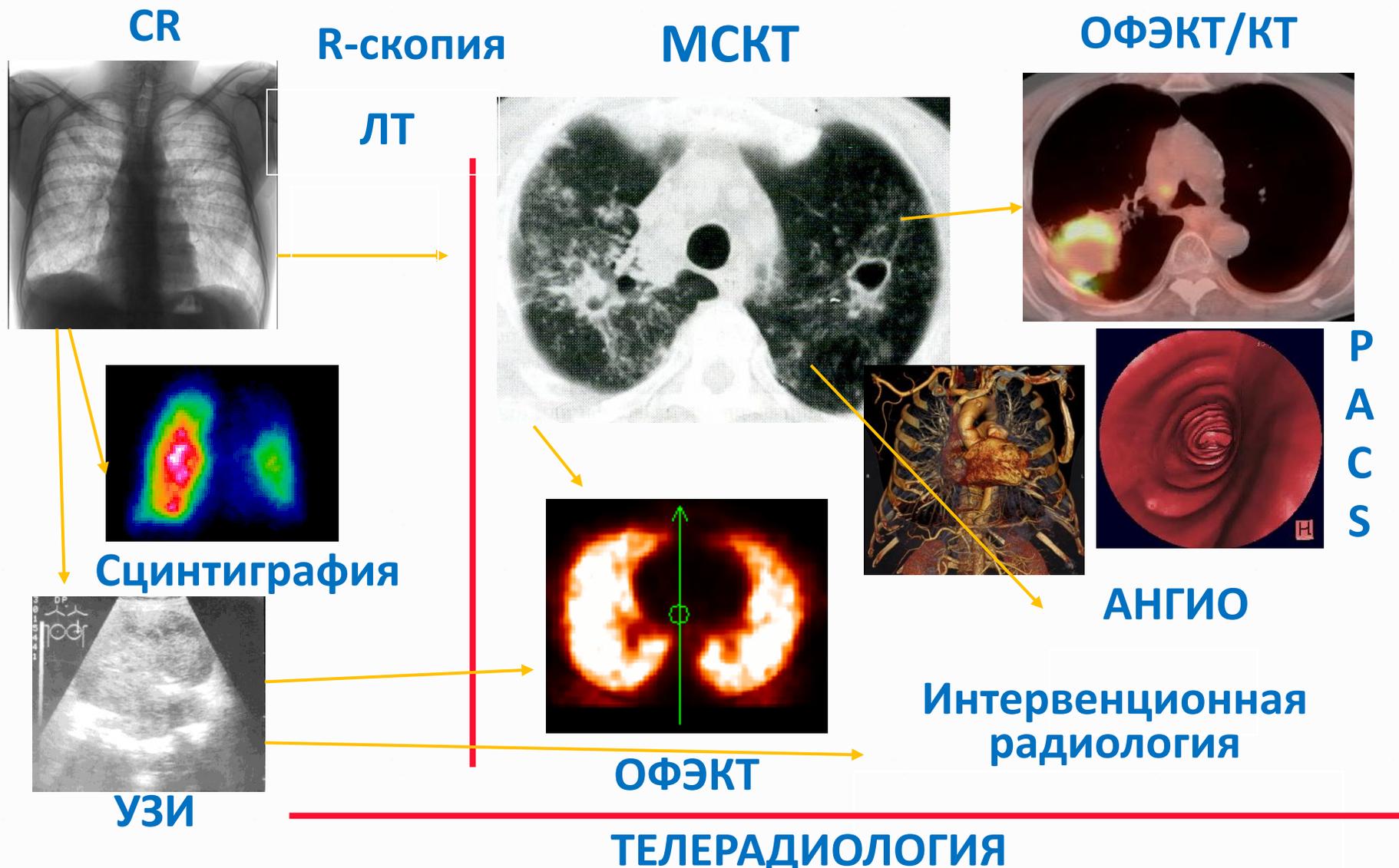


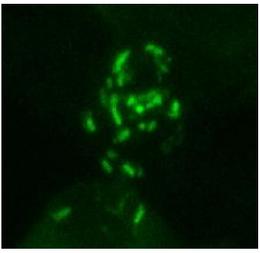
Инфраструктура ЦНИИТ ориентирована на диагностику и лечение МЛУ/ШЛУ туберкулёза

- I. Центры по лечению туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя для взрослых и детей
- II. Специализированное отделение для лечения больных туберкулезом, сочетанным с сахарным диабетом
- III. Использование современных, разработанных в ЦНИИТ и импортных технологий для микробиологического и молекулярно-генетического исследования биологического материала, иммунологических, лучевых, эндоскопических, хирургических, морфологических методов диагностики



Современные методы лучевой диагностики

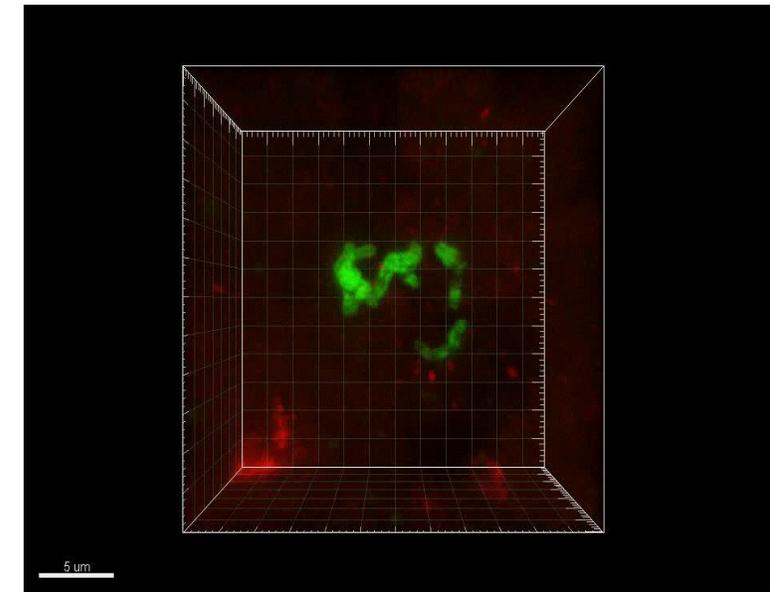




Совокупное иммуноцитохимическое выявление *M. tuberculosis* в срезе ткани легкого

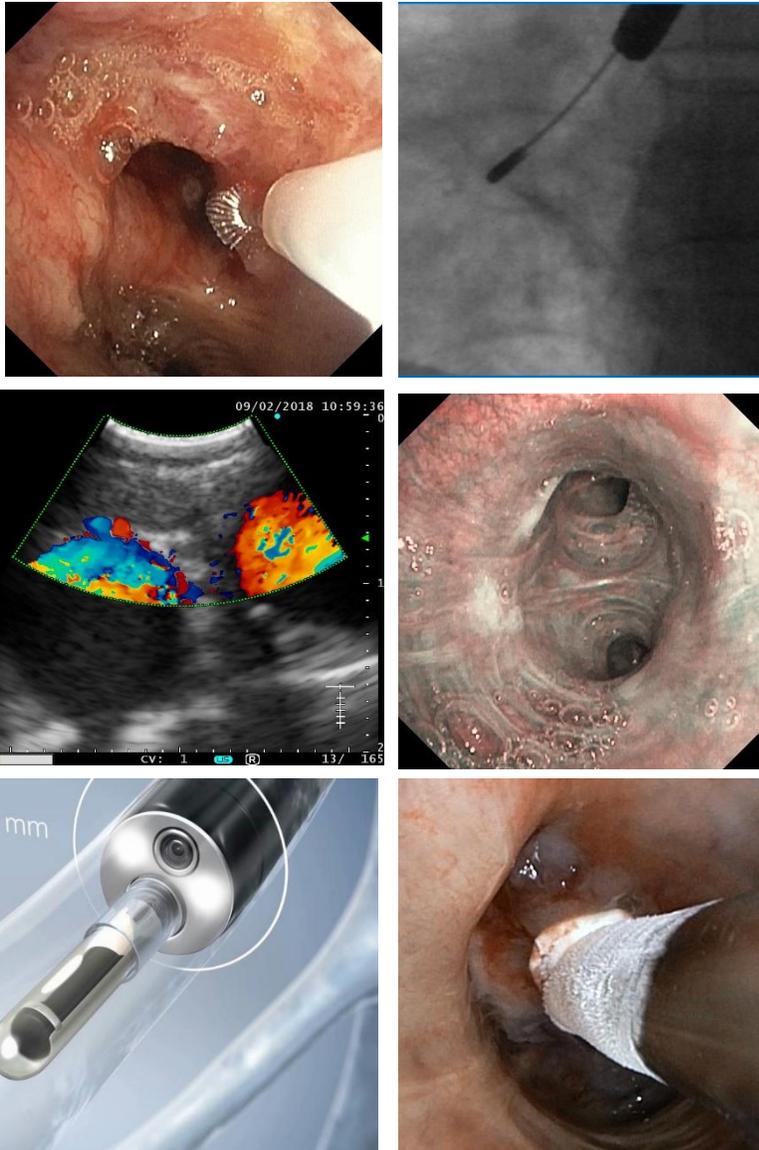
конфокальная лазерная микроскопия и иммунофлуоресцентное окрашивание

1. Выявляет как колонии, так и одиночные *M. tuberculosis*
2. Создаёт трехмерную реконструкцию колоний
3. Определяет топографию распределения *M. tuberculosis* (в очаге или перифокально);
4. Подтверждает специфичность реакции по спектрам флуоресценции и позволяет исключить из анализа артефакты



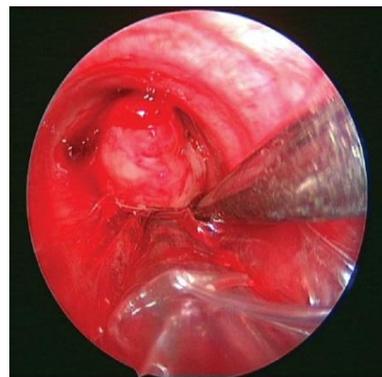
Метод повышает специфичность выявления *M. tuberculosis* в ткани, по сравнению со стандартными морфологическими методами

Современные возможности бронхоскопии ЦНИИТ - диагностика



- Бронхоскопия высокого разрешения (HD)
- Браш-биопсия
- Бронхоальвеолярный лаваж
- Эндобронхиальная биопсия
- Трансbronхиальная биопсия
- Классическая игловая биопсия
- Тонкоигольная биопсия ВГЛУ и образований легких под контролем эндосонографии
- Криобиопсия бронха и легкого

Современные возможности бронхоскопии ЦНИИТ - лечение

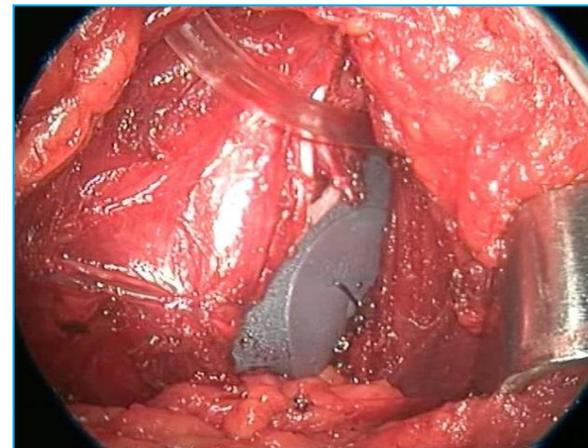


- Ригидная бронхоскопия высокого разрешения (HD)
- Перибронхиальная инъекция
- Клапанная бронхоблокация
- Эндобронхиальная электрохирургия
- Стентирование трахеи и бронхов
- Криореканализация
- Бронхотермопластика

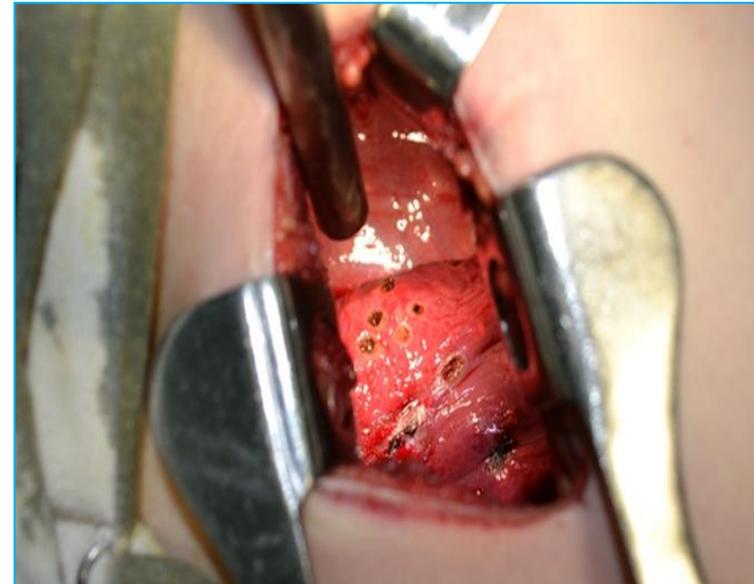
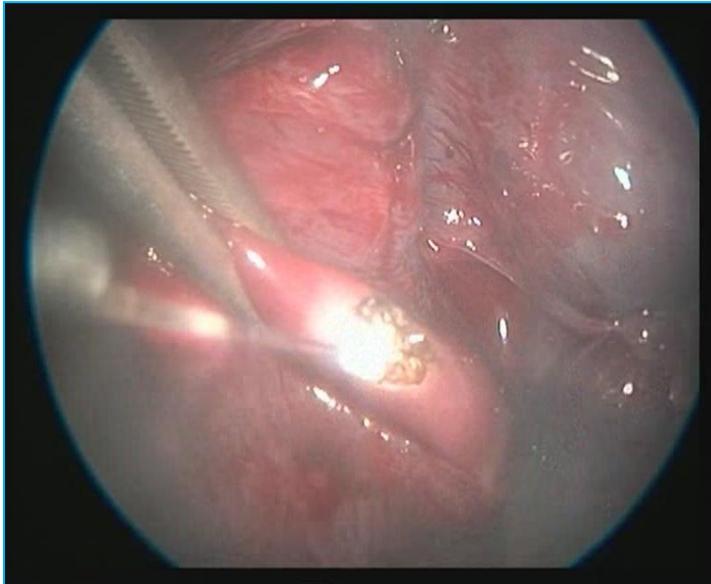
Современные интраоперационные технологии, разработанные в хирургическом отделе ЦНИИТ после 2012 года

1. Бескультевая обработка главного бронха при пневмонэктомии с применением высокоэнергетического лазера и оригинальной методики плевризации культи.
2. Технология этапного хирургического лечения двустороннего деструктивного туберкулеза лёгких с применением экстраплеврального пневмолиза с пломбировкой силиконовым имплантом (ЭПСИ) на стороне наименьшего поражения и плевропневмонэктомии на стороне наибольшего.
3. Применение ЭПСИ при обширных буллезных изменениях.
4. Деструкция высокоэнергетическим лазером туберкулезных очагов остающегося лёгкого при резекционных операциях.
5. Пластика переднего средостения при пневмонэктомии как собственными тканями, так и с использованием сетчатых имплантов.

Этапное хирургическое лечение с применением ЭПСИ и плевропневмонэктомии



Интраоперационная деструкция очагов высокоэнергетическим лазером ЛСП-30

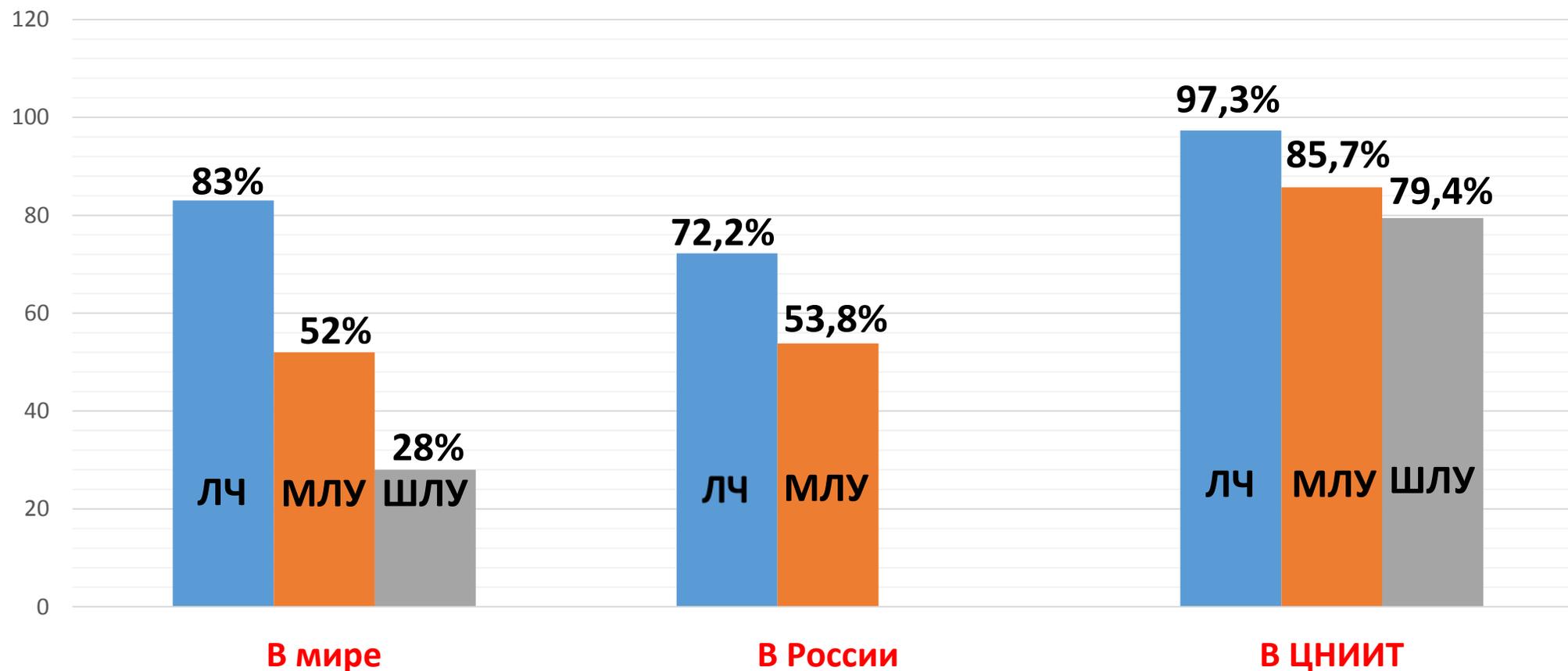


Пациенториентированные медицинские технологии, используемые в ЦНИИТ

- ❑ Персонализированные режимы лечения МЛУ ТБ, основанные на ускоренной диагностике и идентификации возбудителя туберкулеза и его лекарственной устойчивости
- ❑ Сурфактант-терапия туберкулёза лёгких **(Впервые в России и мире)**
(отечественный препарат «Сурфактант БЛ»)
- ❑ Обоснованы и внедрены краткосрочные режимы химиотерапии туберкулеза органов дыхания у детей и подростков после хирургического лечения.
Курс лечения после операции - 3 - 6 месяцев. **(Впервые в России и мире)**
- ❑ Локальный искусственный коллапс легкого (применение клапанных бронхоблокаторов) и др. хирургические и эндоскопические технологии лечения туберкулёза лёгких.



Эффективность комплексного, пациенториентированного лечения больных ЛЧ/МЛУ/ШЛУ туберкулезом, 2016 г., зарегистрированных в 2014 г.



На основе разработанной ЦНИИТ технологии ускоренной диагностики и идентификации возбудителя туберкулеза и его лекарственной устойчивости с 2013 г. в России внедряются более эффективные режимы лечения МЛУ ТБ

Новые технологии, разработанные в ЦНИИТ, нашли отражение в Федеральных клинических рекомендациях Российского Общества Фтизиатров (РОФ) 2013 г., Приказе МЗ РФ № 954, 2014 г.

ЦНИИТ опубликованы

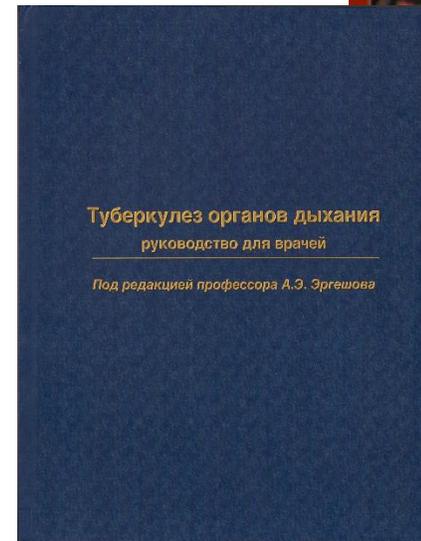
3 учебных Руководства (2012-2017 гг.),
которые используются в обучении врачей-фтизиатров в Учебном центре ЦНИИТ с применением телемедицинских технологий



2012 г.



2013 г.



2017 г.

Необходимые мероприятия по ускорению элиминации туберкулёза в России

1. Поддержка научных исследований и разработок новых инструментов борьбы с туберкулезом
2. Внедрение новых диагностических алгоритмов и ускоренных диагностических тестов для выявления туберкулеза, в том числе у ВИЧ(+) и ВИЧ(-) пациентов
3. Разработка и быстрое внедрение новых организационных мероприятий для профилактики туберкулеза у детей, взрослых, в том числе у ВИЧ-инфицированных
4. Разработка и внедрение персонализированных, укороченных и эффективных режимов лечения больных туберкулезом с МЛУ/ШЛУ возбудителя, включающих хирургические и патогенетические методы
5. Разработка новых эффективных противотуберкулезных препаратов и вакцин
6. Укрепление кадрового потенциала, внедрение новых обучающих программ и новых национальных клинических рекомендаций с применением телекоммуникационных технологий

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

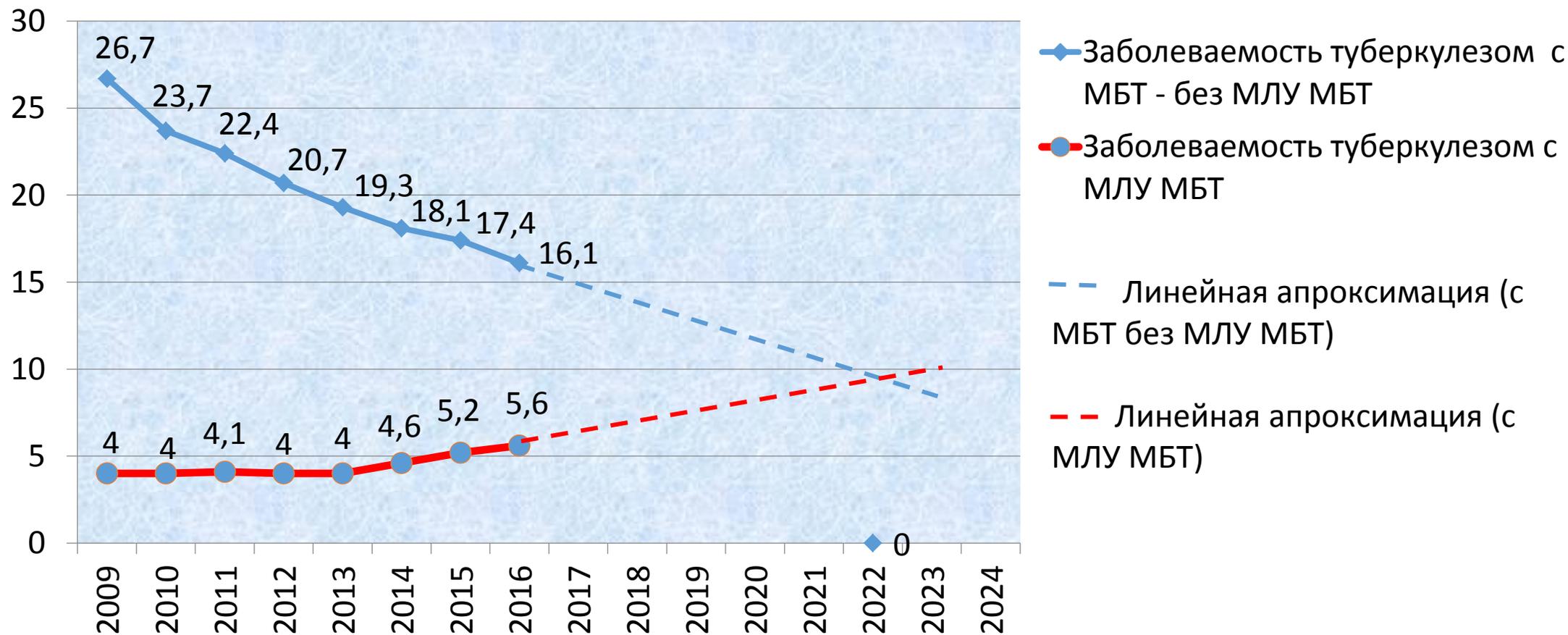


Туберкулез – одна из 10 основных причин смертности в мире, 2015



Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом, 2017

Заболееваемость туберкулезом органов дыхания с бактериовыделением при наличии и отсутствии МЛУ МБТ, Российская Федерация на 100 000 населения



Заболееваемость туберкулезом с наличием и отсутствием ВИЧ-инфекции, Российская Федерация, на 100 000 населения

